

**DIE FUNKTION DES TUBULO-GLOMERULÄREN
FEEDBACKS IM GESCHÄDIGTEN NEPHRON
UND SEINE BEDEUTUNG FÜR DIE
PATHOPHYSIOLOGIE DES AKUTEN
NIERENVERSAGENS**

Christoph Olbricht

1977



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555625_0002

Aus dem Physiologischen Institut der Universität München

Vorstände: Prof.Dr.med. K. Thureau
Prof.Dr.med. E. Gerlach
Prof.Dr.med. G. ten Bruggencate

DIE FUNKTION DES TUBULO-GLOMERULÄREN FEEDBACKS IM
GESCHÄDIGTEN NEPHRON UND SEINE BEDEUTUNG FÜR DIE
PATHOPHYSIOLOGIE DES AKUTEN NIERENVERSAGENS



Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Christoph Olbricht

aus

Leipzig

1977



Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr. K. Thureau

Mitberichterstatter: Prof.Dr. E. Buchborn

Dekan: Prof.Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 24. Mai 1977

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Einleitung	1
2 Beschreibung der Modelle: Ausführung der Nierenschädigung; Morphologie und Funktion der Niere nach Schädigung	7
2.1 Ischämie	7
2.1.1 Ausführung der Schädigung	7
2.1.2 Mikroskopische Beobachtung der Niere in vivo	7
2.1.3 Morphologie der Niere nach Ischämie	8
2.1.4 Funktion der Niere nach Ischämie	11
2.2 Sublimatvergiftung	17
2.2.1 Ausführung der Schädigung	17
2.2.2 Mikroskopische Beobachtung der Niere in vivo	17
2.2.3 Morphologie der Niere nach Sublimatvergiftung	18
2.2.4 Wirkung von Hg^{++} -Ionen auf Zellen und transportierende Epithelien	20
2.2.5 Funktion der Niere nach Sublimatvergiftung	21
2.3 Uranyl Nitratvergiftung	25
2.3.1 Ausführung der Schädigung	25
2.3.2 Mikroskopische Beobachtung der Niere in vivo	25
2.3.3 Morphologie der Niere nach Uranyl Nitratvergiftung	25
2.3.4 Wirkung von Uranyl-Ionen auf Zellen und transportierende Epithelien	26
2.3.5 Funktion der Niere nach Uranyl Nitratvergiftung	27
2.4 Methämoglobinvergiftung	29
2.4.1 Ausführung der Schädigung	29
2.4.2 Mikroskopische Beobachtung der Niere in vivo	31
2.4.3 Morphologie der Niere nach Methämoglobinvergiftung	31
2.4.4 Funktion der Niere nach Methämoglobinvergiftung	32

	Seite
3	Methodik 38
3.1	Präparation der Tiere 38
3.2	Messung der glomerulären Filtrationsrate 40
3.3	Mikropunktionsmethoden und Messung des intratubulären Druckes 41
3.3.1	Retrograde Perfusion der Henle'schen Schleife 43
3.3.2	Orthograde Perfusion der Henle'schen Schleife 45
3.4	Volumenmessung des gesammelten Nephron-filtrates 46
3.5	Statistische Methoden 49
4	Ergebnisse 50
4.1	Urinvolumen 50
4.2	Urin/Plasma-Konzentrationsverhältnis des Polyfruktosans 50
4.3	Glomeruläre Filtrationsrate 52
4.4	Intratubulärer Druck 52
4.5	Frühproximale Flußraten bei retrograder Perfusion der Henle'schen Schleife 57
4.6	Frühproximale Flußraten bei orthograder Perfusion der Henle'schen Schleife 60
5	Diskussion 67
5.1	Tubulo-glomerulärer Feedback in geschädigten Nephronen 67
5.1.1	Nachweis des tubulo-glomerulären Feedbacks in dem normal funktionierenden Nephron 67
5.1.2	Urin/Plasma-Konzentrationsverhältnis des Polyfruktosans 76

	Seite
5.1.3	Urinvolumen pro Zeit 78
5.1.4	Veränderungen der frühproximalen Flußraten bei retrograder Perfusion der Henle'schen Schleife mit verschiedenen Lösungen 80
5.1.5	Veränderungen der frühproximalen Flußraten bei orthograder Perfusion der Henle'schen Schleife mit verschiedenen Lösungen 81
5.1.6	Theorie des "cell swelling" 84
5.1.7	Verminderte glomeruläre Filtrationspermeabilität 86
5.1.8	Das Renin-Angiotensin-System in seiner Bedeutung für den tubulo-glomerulären Feedback 86
5.2	Das reversible akute Nierenversagen 91
5.2.1	Klinisches Erscheinungsbild 91
5.2.2	Morphologie der Niere im akuten Nierenversagen 92
5.2.2.1	Autopsiebefunde 92
5.2.2.2	Biopsiebefunde 93
5.2.3	Funktion der Niere im akuten Nierenversagen 93
5.2.3.1	Glomeruläre Filtrationsrate 93
5.2.3.2	Die Durchblutung der Niere 93
5.2.4	Übereinstimmung der gewählten Modelle mit dem klinischen Krankheitsbild 94
5.2.5	Die drei wesentlichen Pathomechanismen des akuten Nierenversagens 95
5.2.5.1	Tubuläre Obstruktion 95
5.2.5.2	Unselektive Filtratresorption (Leak-Theorie) 97

5.2.5.3	Aktivierung des tubulo-glomerulären Feedbacks	101
6	Ausblick	
7	Literaturangaben	105

1 Einleitung

Bei nahezu allen Nierenerkrankungen besteht die Gefahr, daß sich nach mehr oder weniger langer Krankheitsdauer die glomeruläre Filtrationsrate der erkrankten Niere derart vermindert, daß es zu einer Azotämie mit erhöhten Plasmaspiegeln von Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure, H^+ - und K^+ -Ionen kommt. Der daraus resultierende Symptomenkomplex ist unter dem Namen der Urämie bekannt. Es gibt nur wenige Nierenerkrankungen, bei denen die Gefahr für den Organismus in einem akuten Verlust von Flüssigkeit und Salz besteht. Hierzu zählen etwa die "Salzverlustnephritis" oder das polyurische akute Nierenversagen.

Die starke Einschränkung der Filtration erscheint verständlich bei Erkrankungen, die primär die arteriellen Gefäße der Niere oder die Glomeruli betreffen. Durch Gefäßverschlüsse und Beschädigung oder Zerstörung der Glomeruli wird dabei die Filtration der betroffenen Niere herabgesetzt. Wenig verständlich erscheint hingegen die Filtrateinschränkung bei jenen Nierenerkrankungen, die überwiegend das Tubulusepithel oder das Interstitium betreffen. Als Beispiele seien genannt: Pyelonephritis und tubulo-interstitielle Nephritis. Auch die im Tierexperiment durch Injektion von Uranyl nitrat ausgelöste Nephritis schädigt fast ausschließlich das Tubulusepithel. Dennoch führt sie auch zu einer erheblichen Filtratreduktion. In ähnlicher Weise schädigen Sublimat ($HgCl_2$), Dichromat und Tetrachlorkohlenstoff vor allem die Tubuli der betroffenen Nieren. Die Folgen dieser Vergiftungen für die Nierenfunktion wurden sowohl am Menschen als auch im Tierexperiment eingehend untersucht. Auch sie führen zu einer starken Filtratreduktion, die in der Regel zur Azotämie führt, hier bedingt durch ein akutes Nierenversagen.

Eine Filtrateinschränkung bei primär tubulären Läsionen läßt sich grundsätzlich durch zwei verschiedene Mechanismen erklären. Einmal könnte sie durch massive morphologische Veränderungen hervorgerufen sein, wie etwa Kompression oder Verstopfung der Tubuli durch Zelldetritus oder Entzündungszellen. Infolge der Blockierung der Tubuli staut sich das Filtrat und der intratubuläre Druck steigt an. Dadurch nimmt der effektive Filtrationsdruck ab, das Filtrat der erkrankten Niere wird vermindert oder die Niere filtriert bei entsprechend hohem intratubulärem Druck überhaupt nicht mehr. Sekundär stellt sich dann eine verminderte renale Durchblutung ein (Finn et al. 1975).

Andererseits fehlen bei den genannten tubulären Erkrankungen oft massive Zellzerstörungen oder entzündliche Reaktionen, die eine Obstruktion der Tubuli erklären könnten; dennoch liegen auch hier schwerste funktionelle Einschränkungen vor (Bohle und Thureau 1974). Es müssen also noch andere Mechanismen wirksam sein, die zu einer Filtratreduktion führen. Folgende Überlegungen bieten sich an: Durch die primäre tubuläre Schädigung ist die Resorptionskapazität der Niere vermindert. Bei gleichbleibender Filtrationsrate würden dem Organismus dadurch große Mengen von Wasser und NaCl verloren gehen. Dieser akute Volumenverlust wird durch die Einschränkung der Filtration verhindert. Die Filtratreduktion bei tubulärer Schädigung wäre also im Gegensatz zur erstgenannten Vorstellung ein sinnvoller regulatorischer Vorgang (Thureau und Boylan 1976). Diese Vorstellung soll im folgenden näher erläutert werden.

Die glomeruläre Filtrationsrate beträgt beim Menschen für beide Nieren 120 ml/min. In den Tubuli der Nieren werden 98 - 99% der filtrierten 120 ml resorbiert und wieder dem Kreislauf zugeführt. Mit dem Flüssigkeitsvolumen werden zugleich auch 99% des filtrierten NaCl resorbiert. NaCl stellt die weitaus

größte Masse der im Ultrafiltrat gelösten Stoffe dar. Nach den gültigen Vorstellungen wird NaCl aktiv, also unter Verbrauch von Stoffwechselenergie resorbiert, während Wasser den transportierten Ionen passiv nachfolgt. 75% der in der Niere freigesetzten Energie und damit 75% des renalen O_2 -Verbrauches dienen ausschließlich der Resorption von Na^+ und der dazugehörigen Anionen. Dieser Resorptionsvorgang ist also quantitativ am wichtigsten (Deetjen und Kramer 1961; Kiil et al. 1961; Thureau 1961; Lassen et al. 1961). Da die Volumina, die pro Zeiteinheit filtriert und wieder resorbiert werden, außerordentlich hoch sind, müssen Filtration und Resorption sehr präzise aufeinander abgestimmt sein. Eine auch nur geringe Filtratveränderung ohne entsprechende Veränderung der Resorption hätte für den Organismus lebensbedrohliche Folgen. Würde etwa die Filtrationsrate durch Erhöhung des Blutdruckes um 5% ansteigen, ohne die Resorptionsleistung proportional zu erhöhen, ergäbe das einen Verlust von 8,6 l Wasser und von 1500 mEq NaCl täglich. Um diesen lebensbedrohenden Zustand zu vermeiden, sind zwei Regulationsmechanismen denkbar. Entweder wird der erhöhte Blutdruck durch gestiegenen präglomerulären Widerstand auf normale Werte im Glomerulum gesenkt - dabei bliebe der effektive Filtrationsdruck und damit die glomeruläre Filtrationsrate unverändert - oder die tubuläre Resorptionskapazität nimmt zu und der Volumenverlust wird auf diese Weise verhindert.

Tatsächlich vollzieht sich in der Niere der zuerst genannte Regelvorgang. Renale Durchblutung und Filtration bleiben gleich, obwohl der Blutdruck gestiegen ist. Dieses Phänomen ist als Autoregulation der Nierendurchblutung und der glomerulären Filtrationsrate bekannt. Thureau und Schnermann (1965) konnten zeigen, daß eine erhöhte NaCl-Konzentration an der Macula densa zur Filtratreduktion des gleichen Nephrons führt. Dieser Befund wurde auf folgende Weise mit der Autoregulation

in Zusammenhang gebracht: Durch den erhöhten Blutdruck steigt zunächst die glomeruläre Filtrationsrate an. Dadurch kommt es im aufsteigenden Schenkel der Henle'schen Schleife zur Erhöhung der NaCl-Konzentration. Diese erhöhte NaCl-Konzentration wird von den Zellen der Macula densa "wahrgenommen" und führt durch eine Reaktion des juxtaglomerulären Apparates zu einer afferenten Vasokonstriktion. Der Blutdruck und damit auch der effektive Filtrationsdruck in den Glomerulumkapillaren wird so erniedrigt und die glomeruläre Filtrationsrate fällt wieder auf den Ausgangswert ab. Dieses Konzept wurde trotz kleiner Modifikationen durch zahlreiche Untersuchungen bestätigt. Alle bisher veröffentlichten Arbeiten untersuchten dabei das Filtrationsverhalten entweder in Abhängigkeit von Stromstärke und Zusammensetzung der tubulären Flüssigkeit in der Henle'schen Schleife, oder das Filtrationsverhalten in Abhängigkeit vom Blutdruck. Es wurde also geprüft, ob und wie die Niere bzw. das Nephron das Filtrations-Resorptionsgleichgewicht bei Erhöhung der Filtration oder bei Erhöhung des Blutdruckes wieder herstellt. Der Volumen- und Salzverlust durch erhöhte Filtration ist aber nur eine Möglichkeit der Störung des Gleichgewichtes. Die zweite Möglichkeit der Störung liegt in einer verminderten tubulären Resorptionskapazität.

Im Verlauf der zuvor erwähnten pathologischen Veränderungen der Tubuli (interstitielle Nephritis, Uranylratnephritis, toxische Nierenschäden) kommt es zu einer Verminderung der Resorptionskapazität. Bei unveränderter Filtrationsrate würde dies innerhalb einer kurzen Zeit zu einem bedrohlichen Salz- und Volumenverlust führen. Bei der überwiegenden Anzahl der Nieren mit geschädigtem Tubulusepithel sinkt aber die glomeruläre Filtrationsrate ebenfalls, so daß es eher zu einer Retention harnpflichtiger Substanzen kommt als zu Volumen- und Salzverlust.

Wiederum von Schnermann und Thureau (Schnermann et al. 1966) wurde angeregt, daß diese Filtrateinschränkung auf einem regulatorischen Vorgang beruhe unter Beteiligung des juxtaglomerulären Apparates. Durch die tubuläre Schädigung steigt bei zunächst unverändertem Filtrat die NaCl-Konzentration an der Macula densa. Über den juxtaglomerulären Apparat führt dies zu einer afferenten Vasokonstriktion mit anschließender Filtrat-senkung. Zwar wird dadurch der akute Volumen- und Salzverlust verhindert, aber die Filtrationsreduktion führt bei längerer Dauer zu einer Azotämie. Die grundlegende Voraussetzung einer solchen Regulation ist die Auslösbarkeit der tubulo-glomerulären Rückkopplung auch im geschädigten Nephron. Befunde darüber liegen bisher nicht vor. Es ist daher das Anliegen dieser Arbeit, die Frage zu klären, ob die Rückkopplung zwischen einer Information aus dem Tubuluslumen (Macula densa) über Glomerulum bzw. über die afferente Arteriole zum tubulären Load auch im geschädigten Nephron besteht. Falls eine tubulo-glomeruläre Rückkopplung besteht, soll weiter geklärt werden, ob sich die Funktionscharakteristik der Rückkopplung im geschädigten Nephron von der im normalen Nephron unterscheidet. Als Drittes soll die Frage geklärt werden, ob im speziellen Fall des akuten Nierenversagens dem tubulo-glomerulären Feedback eine Bedeutung für die Pathophysiologie dieses Krankheitsbildes mit tubulärer Schädigung zukommt.

Zur Beantwortung dieser Fragen wurden Mikropunktionsuntersuchungen an geschädigten Nieren von Ratten durchgeführt. Es wurde der Druck im proximalen Tubulus gemessen, um Information über eine eventuelle tubuläre Obstruktion mit erhöhtem Druck zu erhalten. Die tubulo-glomeruläre Rückkopplung wurde untersucht, indem die tubuläre Flußrate nahe am Glomerulum gemessen wurde in Abhängigkeit von der Perfusion der Henle'schen Schleife mit verschiedenen Lösungen. Dabei diente die orthograde und die retrograde Perfusion der Henle'schen Schleife mit Ringerlösung in hohen Stromstärken zur Stimulation des Feedbacks.

In allen Fällen reagierte das Glomerulum mit einer erniedrigten frühproximalen Flußrate.

Zur Inhibition des Feedbacks wurden drei verschiedene Perfusionsprotokolle angewandt: 1. Orthograde Perfusion der Henle'schen Schleife mit Furosemid (10^{-4} mol) in Ringerlösung. 2. Retrograde Perfusion der Henle'schen Schleife mit isotoner Mannitollösung. 3. Proximale und distale Blockade der Henle'schen Schleife. Die drei genannten Maßnahmen führten in allen Fällen zu einer Erhöhung der frühproximalen Flußrate.

Gleichzeitig mit den Mikropunktionsuntersuchungen wurden das Urinvolumen pro Zeit, das Urin- zu Plasmakonzentrationsverhältnis des Polyfruktosan und die glomeruläre Filtrationsrate der Niere gemessen. Die tubuläre Schädigung wurde durch fünf unterschiedliche Methoden hervorgerufen:

1. Vollständige Unterbindung der Nierenarterie für 45 Minuten.
2. Vollständige Unterbindung der Nierenarterie für 75 Minuten.
3. Subkutane Injektion von Sublimat (HgCl_2) 4,7 mg/kg Körpergewicht.
4. Subkutane Injektion von Uranyl nitrat 10 mg/kg Körpergewicht.
5. 34 - 41 Stunden Dehydrierung und anschließende intravenöse Injektion von Methämoglobin 0,5 g/kg Körpergewicht.

Über die Morphologie und Funktion von Nieren, die den fünf angeführten pathophysiologischen Modellen entsprechend geschädigt sind, liegen zahlreiche Ergebnisse vor. Den eigenen Daten wird daher eine Zusammenfassung der wichtigsten bereits publizierten Daten über Morphologie und Funktion derart geschädigter Nieren vorangestellt.

2 Beschreibung der Modelle: Ausführung der Nierenschädigung;
Morphologie und Funktion der Nieren nach Schädigung

2.1 Ischämie

2.1.1 Ausführung der Schädigung

Die Schädigung durch Ischämie wurde an der linken Niere durch vollkommene Unterbindung der Nierenarterie für 45 und 75 Minuten erreicht. Zu diesem Zwecke wurde die durch seitlichen Bauchschnitt freigelegte Niere sorgfältig von Fett und Bindegewebe befreit. Anschließend wurde die arteria renalis nahe am Abgang aus der Aorta unter Schonung von Nerven und Lymphgefäßen außerordentlich behutsam freipräpariert. Im nun rundum freien Arterienabschnitt erfolgte die Unterbindung mit einem ca. 3 mm breiten Haarclip. Während der Abklemmzeit wird die Niere in Mineralöl gebettet. Der Flankenschnitt wird mit ölgetränktem Zellstoff bedeckt. Beides dient der Einschränkung von Flüssigkeitsverlust durch Verdunstung.

2.1.2 Mikroskopische Beobachtung der Niere in vivo

Sofort nach Unterbindung nimmt die Niere lehmgelbe Farbe an. Das Nierenvolumen ist verringert, so daß die Kapsel wellig und geschrumpft erscheint. Nach etwa 10 Minuten weicht der gelbe Farbton allmählich einer violett-roten Tönung. Am Ende der 45 Minuten und auch der 75 Minuten Ischämie erscheint die Niere dunkelviolettrötlich. Etwa 30 Sekunden nach Öffnen der Klemme zeigen sich kleine hellrote bis braune Areale auf der Nierenoberfläche, die sich allmählich in die violettrote Fläche hinein ausbreiten, konfluieren und nach durchschnittlich 30 Minuten der ganzen Niere ein hellrotes Aussehen geben. Zugleich wächst das Nierenvolumen an, so daß es in aller Regel das Volumen der Ischämie übersteigt.

Eine Stunde nach Öffnen der Klemme bietet die Nierenoberfläche unter dem Mikroskop folgendes Bild: Im 45 Minuten-Modell überwiegen normal weite bis etwas schmälere erscheinende Tubuli. Daneben sieht man wenige, etwa auf das Doppelte erweiterte Tubuli und eine geringe Anzahl vollkommen kollabierter Segmente. Die Tubuluszellen sind in den meisten Abschnitten gequollen und erscheinen granuliert. Der zum Lumen gerichtete Saum erscheint gezackt und eingerissen. Das 75 Minuten-Modell bietet prinzipiell das gleiche Bild. Allerdings überwiegen jetzt die dilatierten Tubuli, auch kollabierte sind häufiger geworden. Während nach 45 Minuten Zylinder und körniges Material in den Tubuli nicht oft gesehen wird, ist es nach 75 Minuten doch wesentlich häufiger vorhanden. Die Tubuluszellen sind bei diesem Modell noch mehr angeschwollen, teilweise sind sie von der Wand gelöst und es bilden sich Lücken im Zellverband.

2.1.3 Morphologie der Niere nach Ischämie

Glomerulum: Das Endothel der zu- und abführenden Arteriole ist insgesamt wenig geschädigt; leichte hydropische Auflockerung des Cytoplasmas und geringe Mitochondrien-schwellungen sind die einzigen sichtbaren Veränderungen. Die Elastica interna ist ebenso nahezu unverändert. Dagegen zeigt sich eine vielfältige und weitreichende Schädigung der glatten Muskelfasern der Media. Es treten Vakuolen auf; andere Zellen zeigen cytoplasmatische Auflockerung mit Auseinanderdrängung der Myofilamente. Dies ist die häufigste Veränderung. Ausläufer sehr stark hydropischer Zellen buckeln sich hernienartig in Nachbarzellen vor. Am stärksten sind Muskelzellen geschädigt, deren Membran nur noch streckenweise erhalten ist, und deren Inneres vollständig mit Fibrinnetzwerk ausgefüllt ist.

In die geschädigte Zelle erfolgte also eine Plasmainsudation. Im betreffenden Mediaabschnitt sind aber immer auch völlig normale Muskelzellen vorhanden, was funktionell sehr wichtig erscheint.

Die Basalmembran der Glomerula ist unmittelbar nach Wiederdurchblutung nicht verändert, zeigt nach einer Stunde Tendenz zur Verdickung und nach zwei Stunden werden alle Membranen um das Zwei- bis Dreifache verdickt und auffallend homogen angetroffen. Verdickte und homogene Basalmembranen korrelieren im allgemeinen mit erhöhter Permeabilität für Eiweiß und daher mit Proteinurie. Diese Strukturveränderungen ließen sich nach vier Stunden und später nicht mehr nachweisen. Die übrigen Elemente des Glomerulums sind nur gering, zumeist in Form von leichten Matrix- und Mitochondrienschwellungen, geschädigt. Dies ist funktionell nicht von Bedeutung. Wichtig erscheint dagegen, daß weder Kapillaren noch Bowman'scher Kapselraum nennenswert eingeengt sind (Thoenes 1966).

Proximaler Tubulus: Die Mikrovilli sind geschwollen, seltener zu einer Doppelmembran kollabiert, oder sie fehlen ganz. Die Zelloberfläche bleibt dabei aber mit einer Membran bedeckt. Daneben kommen cytoplasmatische, lumenwärts gerichtete Ausstülpungen vor (tubulo-celluläre Blasen), die sich allmählich vom Zelleib abschnüren. Es ist also eine Substanzverminderung, die bei energetischer Insuffizienz die Überlebenschance der Zelle durchaus verbessern kann (Thoenes 1966). Die cytoplasmatische Matrix ist verstärkt transparent, enthält Vakuolen und zeigt zusammen mit dem vergrößerten Volumen einen Zellhydrops an. Durch diese Aufquellung ist das basale Labyrinth sehr plump oder gar verstrichen. Allerdings wird auch, wenngleich seltener, ein Kollaps dieser Strukturen gesehen. Unter den Zellorganellen zeigen die Mitochondrien die stärksten Veränderungen. Sie

sind stark geschwollen (entweder die Cristä oder die Matrix oder beide), was immer eine energetische Insuffizienz anzeigt. Der Kern zeigt entweder Strukturauflockerung oder eine Karyoplasmaverklumpung (Vogt und Farber 1968, Burwell 1955, Faith and Trump 1965).

Die schwerste Art der Schädigung besteht in einem apikalen Membranriß und Entleerung des Zellinhaltes in den Tubulus. Die Kontinuität der Basalmembran bleibt in der Regel erhalten, lediglich eine der glomerulären Basalmembranveränderung entsprechende Verdickung und Homogenisierung wird teilweise beobachtet.

Vom Schweregrad der Schädigung her lassen sich zwei Populationen unterscheiden: 1. Tubuli, deren Zellen überwiegend oben geschilderten Hydrops mehr oder weniger ausgeprägt zeigen. In diesen Fällen ist ein freies Lumen nicht oder nur andeutungsweise zu sehen. 2. Tubuli, deren Zellen keinerlei hydropische Veränderungen zeigen, im Gegenteil wesentlich flacher als nicht geschädigte Zellen sind. Das Lumen ist entsprechend größer als normal (Thoenes 1966).

Henle'sche Schleife: Die beiden dicken Teile gleichen in ihren Veränderungen dem proximalen Tubulus. Es überwiegen die Querschnitte mit hydropischen Zellen und engem oder verlegtem Lumen. Insgesamt ist der Grad der Schädigung geringer. Im dünnen Teil sind Zellalterationen oder Zellnekrosen außerordentlich selten. Die darüber hinaus beobachteten Veränderungen fallen durchaus noch in die präparativ bedingte Variationsbreite (Vogt und Farber 1968, Thoenes 1966).

Distaler Tubulus und Sammelrohr: Der distale Tubulus ist qualitativ in gleicher Weise geschädigt wie der proximale Anteil. Im Ausmaß der Schädigung steht er allerdings weit

hinter dem proximalen Tubulus zurück.

Die morphologischen Abweichungen der Sammelrohre im Gefolge der Ischämie sind geringfügig. Selten werden vergrößerte Mitochondrien, eindeutig geschwollenes Cytoplasma oder gar Cytolyse gefunden. In allen Tubulusabschnitten findet sich feinflockiges Eiweiß, Zelltrümmer und gelegentlich auch größere Zellteile (Thoenes 1966).

2.1.4 Funktion der Niere nach Ischämie

Wichtigste Funktionsbedingung der Niere ist eine ausreichende Blutzufuhr. Daher soll dieser Parameter zuerst betrachtet werden. Aus der großen Zahl von Arbeiten sind in Tabelle 1 jene aufgeführt, die sowohl in Ischämiedauer als auch in der Zeit nach Ischämie, während der die Daten gewonnen wurden, unserem experimentellen Protokoll ähnlich sind. Qualitativ kommen alle Studien, auch in der Tabelle nicht aufgeführte Langzeitstudien bis zu 80 Tagen (Roof et al. 1951; Balint et al. 1964; Balint et al. 1965), zum gleichen Ergebnis. Die renale Durchblutung ist vermindert nach ischämischer Schädigung. Dieses Phänomen ist unter dem Namen "no-reflow" auch bei anderen Organen bekannt (Herz, Haut, Gehirn) (Klauer et al. 1974; Majno et al. 1974). Darüber hinaus existieren eine Reihe semiquantitativer Befunde, die durch Ausgießen des renalen Gefäßbettes mit schnellpolymerisierendem und damit schnell festwerdendem Flüssigkunststoff vor und nach Ischämie gewonnen wurden (Flores et al. 1972; Leaf 1973; Flores-Calle et al. 1970). Auch diese Arbeiten zeigen eindeutig eine verminderte postischämische Nierendurchblutung. Wenngleich die in Tabelle 1 aufgeführten Ergebnisse erheblich streuen, dürfte der Mittelwert für den hier interessierenden Zeitraum von 20 Minuten bis 4 Stunden nach Ischämie zwischen 40% bis 60% liegen. Ein ähnliches Ergebnis fanden Daugherty et al. (1974) mit einer afferenten Nephrondurchblutung von

61% des Kontrollwertes. Dieses Ergebnis wurde 6 Stunden nach partieller Abklemmung der Nierenarterie ermittelt (Niere noch durchblutet, keine Filtration, Tubuli kollabiert). Das ist keine ischämische Schädigung. Die Daten sind daher kaum vergleichbar und bedürfen der Bestätigung an ischämisch geschädigten Nieren. Alle Arbeiten zeigen also eine Reduktion der Nierendurchblutung nach Ischämie, so daß dies als gesichertes Ergebnis zu gelten hat.

Eng mit der Durchblutung ist die glomeruläre Filtration verbunden. Die Energie pro Volumen zur Trennung des Ultrafiltrates vom Plasma gibt der effektive Filtrationsdruck an. Er ist die Differenz aus: Intracapillärer Druck - onkotischer Druck des Plasmas - Druck in der Bowman'schen Kapsel. Multipliziert mit der hydraulischen Leitfähigkeit k der Kapillare und der Fläche, über die filtriert wird, ergibt sich aus P_{uf} das Filtrat ($SNGFR = k \times F \times P_{uf}$). Folgt man neueren Ergebnissen und Gedankengängen Brenners et al. (1971, 1976), so wird die Filtratmenge durch die Plasmaflußrate reguliert. Bleibt man bei dem alten Konzept Pappenheimers, wird beständig über die gesamte Kapillarfläche gefiltert und die Regulation erfolgt über intracapilläre Druckänderungen.

Es sollen nun die Faktoren, die vermutlich oder sicher Einfluß auf die Filtratbildung haben, für die postischämische Niere betrachtet werden.

Über die hydraulische Permeabilität liegen keine Befunde vor. Der intracapilläre Druck wurde bisher nur einmal direkt gemessen, und zwar in oberflächlichen Glomeruli. Dabei ließ sich 1 Stunde nach Ischämie keine Veränderung feststellen (Daugherty et al. 1974). Indirekte Messungen erbrachten 2 - 3 Stunden nach Ischämie keine signifikant veränderten Werte des Stop flow-Druckes und damit wohl kaum einen veränderten intracapillären Druck, während nach

22 - 25 Stunden der Wert eindeutig vermindert gefunden wurde.

Eine Reihe von Autoren hat den intratubulären Druck gemessen, wie aus Tabelle 3 hervorgeht, und zwar mit divergierenden Ergebnissen. Die erhöhten intratubulären Druckwerte könnten zu einer Filtratverminderung beitragen. In gleicher Richtung würde oben dargelegte Einschränkung der glomerulären Durchblutung wirken. Zusammenfassend läßt sich sagen, daß sich aus den angeführten Meßergebnissen eine Filtratveränderung nicht eindeutig vorhersagen läßt, wenngleich eine Verminderung nicht unwahrscheinlich ist.

Diese Unklarheit konnten auch Einzelnephronfiltratmessungen nicht vollständig beseitigen. Tanner et al. (1973) ermittelten erniedrigte Filtrate, während Takabatake (1975) keine Verminderung feststellen konnte. Die Daten über Nierenfiltrate zeigen bei allen Untersuchern deutlich erniedrigte Werte, auch bei Tanner und Takabatake, so daß in beiden Fällen das Einzelnephronfiltrat weitaus höher ist, als es dem gemessenen Gesamtnierenfiltrat entspricht. Dies kann zwei Gründe haben: 1. Es wurde eine Selektion der bestfunktionierenden Tubuli getroffen. 2. Das Filtrat wird samt dem zu seiner Messung notwendigen Inulin aus den Tubuli in den Blutkreislauf rücktransportiert. Diese Resorption ist unselektiv im Gegensatz zur normalen selektiven Resorption des Filtrates. Treibende Kräfte der unselektiven Resorption sind der kolloidosmotische Druck in den peritubulären Kapillaren und eine eventuell vorhandene hydrostatische Druckdifferenz zwischen Tubuli und Kapillaren. Wichtigste Voraussetzung ist die Zerstörung der selektiven Eigenschaften der Tubuluswand. Sie ist dann frei permeabel für das Filtrat mit allen darin gelösten Stoffen. Die Niere ist sozusagen zum Starling-Modell degradiert. Trifft Punkt 2 zu, sind alle in Tabelle 2 aufge-

führten GFRs zu niedrig gemessen. Diese Möglichkeit läßt sich folgendermaßen nachprüfen: In die Tubuli injiziertes radioaktiv markiertes Inulin wird in distaleren Tubulussegmenten oder im Urin gesammelt, gemessen und mit der injizierten Aktivität verglichen. In eigenen Versuchen konnten 83 - 91% der injizierten Aktivität wieder gesammelt werden; Tanner et al. können nur 35% und Eisenbach und Steinhausen nur 0 - 57% der injizierten Aktivität wieder sammeln. Aus der Vielzahl des Filtrats betreffender Daten kristallisiert sich also kein klares Ergebnis heraus. Es überwiegen aber jene Daten, die für eine verringerte Filtration sprechen.

Auch ein vermindertes Filtrat braucht Stoffwechselenergie, um rückresorbiert zu werden. Energieträger dieses Transportes ist ATP. Es erscheint daher sinnvoll, den ATP-Gehalt der Niere nach Ischämie zu betrachten. Über Purinnukleotide in der ischämischen oder postischämischen Niere liegt eine größere Anzahl von Arbeiten vor. Ganz überwiegend dienen sie aber der Untersuchung von Auf- und Abbauwegen dieser Substanzen. Hierfür scheinen die kurzfristige Ischämie (2 sek. - 30 min.) mit ebenso kurzer Erholungszeit am geeignetsten zu sein, so daß Daten, die etwa unserem Modell entsprechen, nur zwei Arbeiten zu entnehmen sind (Gerlach et al. 1963; Thorn, Lehmann 1961). Am Ende von 60 oder 120 Minuten Ischämie ist die ATP-Konzentration auf wenige Prozent (1 - 2%) abgesunken; sie steigt nach Wiederdurchblutung innerhalb der ersten 30 Minuten rasch auf 30 - 40% vom Kontrollwert an und erreicht anschließend mit nur noch geringer Anstiegsgeschwindigkeit nach mehreren Tagen den Normalwert. Extrapoliert man von diesem Ergebnis auf die Zeit nach Ischämie, in der unsere Befunde erhoben wurden, dürfte man etwa zu einer ATP-Konzentration von 50% der Kontrollwerte gelangen. Bedenkt man, daß die Ischämieniere nach Wiederdurchblutung eine

erhebliche Gewichtszunahme erfährt (zwischen 35 und 60%, Jacobs et al. 1962), so rückt dieser Befund den Gesamtgehalt der Niere an ATP erheblich in Nähe der Norm. Eine Gewichtszunahme von 50% bedingt bei gleichbleibender Gesamtmenge bereits eine Konzentrationsverringerung auf ca. 67%.

Für den außerordentlich raschen ATP-Anstieg müssen die Enzymsysteme der oxidativen Phosphorylierung weitgehend intakt geblieben sein. Weiterhin ist der vergleichsweise hohe ATP-Gehalt auf eine außerordentlich gesteigerte (10-fach nach 30' Ischämie und 30' Wiederdurchblutung) Adeninnukleotidsynthese zurückzuführen (Gerlach et al. 1971). Energie für die Resorption scheint also genügend vorhanden zu sein. Eine Reihe weiterer Befunde spricht dafür.

So wird der Energie verbrauchende Vorgang der Glycogeneinlagerung nach 20' Ischämie und einer Stunde Erholung nahe der Norm gefunden (Thorn und Lehmann 1961). Ebenso zeigten an Gewebshomogenaten und Gewebsschnitten nach einer Stunde Ischämie die O_2 -Aufnahme und die Glukoseneosynthese keine oder nur unwesentliche Reduzierung (Randall 1972, 1969).

In den genannten Experimenten wurden außerdem oxidative Phosphorylierungsraten gemessen und nicht signifikant verändert gefunden. Die Zusammenschau aller Befunde legt die Annahme eines ausreichenden Energiebestandes nahe, wenngleich sich diese Folgerung nicht zwingend ergibt.

Dennoch sind die Transportleistungen der Tubuluszellen erheblich eingeschränkt. Die Kaliumaufnahme K-verarmter Nierenschnitte ist nach Ischämie signifikant herabgesetzt (Whittam und Davis 1953). Mikropunktionsversuche mit split-droplet-Technik ergaben eine stark verminderte Volumenresorption (Tanner et al. 1973; Horster und Thureau, unveröffentlicht). Andere Mikropunktionsversuche ergaben erhöhte fröhdistale Natriumkonzentrationen (Schnermann et al. 1966); dabei wurden häufig plasmaisotone Na-Konzentrationen ge-

funden. Diese drei Resultate spiegeln eine erheblich eingeschränkte Resorptionsfähigkeit wieder. Ein Energiemangel ist unwahrscheinlich, wie oben dargelegt wurde. Als Ursache kommen daher in Frage: 1. Strukturelle Zerstörung der Transportwege. 2. Blockierung der Energiezufuhr zum Transportsystem, da das ATP wichtigeren Systemen zugeführt wird, etwa der Resynthese zerstörter Zellproteine.

In diesem Zusammenhang erscheint ein elektronenoptischer Befund von Thoenes recht aufschlußreich. Er beobachtete an der postischämischen Tubuluszelle membranumhüllte Cytoplasmaausstülpungen, die sich ins Tubuluslumen hinein abschnürten. Er interpretierte diesen Vorgang als einen möglichen Mechanismus der Zelle, bei geringer Energiezufuhr mit verringerter Masse zu überleben. Um den ursprünglichen voll leistungsfähigen Zustand wiederherzustellen, bedarf es dann der Resynthese von Protein. Auf Grund dieser Überlegungen paßt diese Beobachtung recht gut zu unseren unter 1. und 2. formulierten Überlegungen.

Aus dem Zusammenwirken von Filtration und tubulärem Transport resultieren Volumen und Zusammensetzung des Endharns. Aus der dargelegten NaCl-Resorptionseinschränkung in der ischämisch geschädigten Niere sollte man 1. eine erhöhte NaCl-Konzentration im Urin, und 2. einen minimal konzentrierten Endharn erwarten. Beide Erwartungen werden durch Messungen bestätigt. Die NaCl-Konzentration im Urin postischämischer Nieren ist signifikant erhöht (Summers and Jamison 1971; Daugherty et al. 1974; Held et al. 1974). Die Urinosmolarität ist nach Ischämie der Niere deutlich erniedrigt (Summers und Jamison 1971; Held et al. 1974). U/P-Inulin, das ein Maß für die Nettowasserresorption darstellt, ist in Tabelle 3 aufgeführt. Es ist nach Ischämie der Niere erniedrigt. Das Urinvolumen, ebenfalls in Tabelle 3 aufgeführt, ist zumeist stark erhöht. Oligurie und Anurie

werden auch beobachtet, wenngleich weniger häufig.

Abschließend sei noch folgendes bemerkt: Die überwiegende Anzahl der Ergebnisse an ischämisch geschädigten Nieren hat eine weitaus größere Streubreite als Ergebnisse an Kontrollnieren. Der Grad der Schädigung ist also von Niere zu Niere und von Nephron zu Nephron in derselben Niere außerordentlich unterschiedlich. Dieses funktionelle Ergebnis wird durch Histologie und Elektronenmikroskopie voll und ganz bestätigt.

2.2 Sublimatvergiftung

2.2.1 Ausführung der Schädigung

Den Ratten wurde subkutan 4.7 mg/kg Körpergewicht HgCl_2 injiziert. Verabreicht wurde die entsprechende Menge in einer auf pH 7 gepufferten Ringerlösung, die 4.7 mg/ml HgCl_2 enthält. Clearance-Messungen und Mikropunktionsversuche wurden 3 - 12 Stunden nach der Injektion ausgeführt.

2.2.2 Mikroskopische Beobachtung der Niere in vivo

Die Nieren waren in diesem Zeitraum von weicherer Konsistenz als beim Normaltier gewohnt. Sie zeigen eine blaß-hellrote Farbe, die von disseminierten punktförmigen, weißen Herden unterbrochen wird. Bei mikroskopischer Betrachtung der Oberfläche zeigt die überwiegende Anzahl der Tubuli ein leicht verengtes Lumen; dilatierte Tubuli waren zu fortgeschrittener Zeit zu sehen, wenn auch nicht häufig. In einigen dilatierten Segmenten befand sich weißes Material, welches aber nicht das gesamte Lumen ausfüllte und entweder im Urinstrom mit fortgerissen wurde oder doch sehr leicht durch geringe Erhöhung des intratubulären Druckes fortgespült werden konnte. Das Tubulusepithel ist "ausgefranst", ähnlich wie bei Ischämie beschrieben.

2.2.3 Morphologie der Niere nach Sublimatvergiftung

Über die Morphologie der Niere nach Sublimatvergiftung lie-

gen zahlreiche Arbeiten vor. Ihre wesentliche Aussage besteht darin, daß die histologisch faßbaren Veränderungen durch HgCl_2 ganz überwiegend in den späteren, im inneren Cortex gelegenen Teilen des proximalen Tubulus zu finden sind (Rodin und Crowson 1962; Taylor 1965; Edwards 1942; Moore et al. 1929; Oliver et al. 1951). Andererseits werden auch Schädigungen des gesamten proximalen Tubulus (Oliver 1932), des aufsteigenden Teils der Henle'schen Schleife und des distalen Tubulus berichtet (Lyon, Jonston und Keith 1928; Oliver 1932). Dieser Widerspruch läßt sich dadurch klären, daß bei allen Arbeiten, die eine über das Endsegment des proximalen Tubulus hinausreichende Schädigung ergaben, hohe HgCl_2 -Dosen verabreicht wurden. Bei Dosierungen, die etwa unserem Modell entsprechen (4.7 mg), lassen sich nur in der zweiten Hälfte des proximalen Tubulus Veränderungen feststellen (Rodin und Crowson 1962). Diese beginnen nach etwa drei Stunden mit einer frühen Kernpyknose und Mitochondrienschwellungen geringen Grades. Beide Veränderungen nehmen sowohl an Stärke als auch an Zahl der ergriffenen Zellen und Tubuli zu. Zwischen 6 und 12 Stunden ist das Vollbild der Schädigung erreicht. Der Bürstensaum ist durch Verlust eines Teiles der Mikrovilli geschädigt. Apikale Vakuolen und Aufquellungen kennzeichnen die cytoplasmatischen Veränderungen. Die Mitochondrien sind geschwollen oder gar zerfallen. Der Großteil der Zellen hat den Kontakt untereinander und die Adhäsion auf der Basalmembran verloren (Rodin und Crowson 1962; Taylor 1965; Edwards 1942; Moore et al. 1929; Webb 1966). Zwölf Stunden nach Injektion sind ca. 75% der terminalen Segmente des proximalen Tubulus nekrotisch. Werden Veränderungen in den frühen Teilen des proximalen Tubulus gefunden, was selten der Fall ist, zeigen sie denselben Charakter, wenngleich nicht so ausgeprägt und nur auf wenige Zellen beschränkt.

Aus den histologischen Schäden auf den Wirkungsort des Sublimats zu schließen, ist dennoch nicht zulässig, da histochemische Arbeiten gezeigt haben, daß der Enzymbesatz auch in morphologisch nicht sichtbar geschädigten Segmenten verändert ist (Webb 1966). Eindeutig zeigte sich aber eine Bevorzugung der terminalen Segmente des proximalen Tubulus, wo bereits bei kleinen HgCl_2 -Dosen (1.5 mg) Enzymveränderungen nachweisbar sind.

In endproximalen Tubuli werden häufig körnige Eiweißmassen und Zylinder gesehen (DiBona et al. 1971; Bank et al. 1967; Flamenbaum et al. 1971). Dies sind allerdings Befunde 24 Stunden nach Sublimatinjektion; 16 Stunden nach Injektion sind die Tubuli enger und nur wenige Zylinder lassen sich nachweisen (Flanigan und Oken 1965). Es ist also anzunehmen, daß Zylinder erst spät im Verlauf der Schädigung auftreten und in dem von uns experimentierten Zeitraum kaum eine Rolle spielen. Dies entspricht auch unseren Beobachtungen. Darüber hinaus scheint die funktionelle Bedeutung der Zylinder nur gering. Entweder fließen sie von selbst im tubulären Harnstrom oder können durch geringe Druckerhöhung (9 cm H_2O) dislociert werden, so daß eine Verstopfung der Tubuli nur in sehr geringem Umfang in Betracht zu ziehen ist (Flanigan und Oken 1965; Flamenbaum et al. 1971).

Die Myoepitheloidzellen des juxtaglomerulären Apparates zeigen Veränderungen, die auf eine gesteigerte endokrin-sekretorische Aktivität hinweisen, sehr ähnlich den Befunden am juxtaglomerulären Apparat nach Adrenalektomie (Barajas und Latta 1963). Die übrigen Zellen des juxtaglomerulären Apparates lassen keine Anzeichen einer Schädigung erkennen, was Rojo-Ortega et al. auf eine "special resistance" schließen läßt (Rojo-Ortega et al. 1974).

Die Glomeruli zeigen außer einer leicht aufgelockerten Basalmembran keine Veränderungen. Besonders Schwellungen der Endothelzellen ließen sich nicht nachweisen (Schörcher und Löblich 1960; Siegel und Bulger 1975). Das Interstitium ist geringgradig geschwollen. Dies führt aber nicht zu einer Kompression der Tubuli (DiBona et al. 1971).

2.2.4 Wirkung von Hg^{++} -Ionen auf Zellen und transportierende Epithelien

Das Quecksilberion zeichnet sich durch seine hohe Affinität zu SH-Gruppen aus. Daraus ergibt sich eine Hemmung des Großteils aller Enzymsysteme, allerdings in unterschiedlichem Ausmaß. Besonders erwähnt sei die Hemmung der Na-K-stimulierbaren ATPase in der Niere (Webb 1966).

Ein zweiter molekularer Mechanismus besteht in der leichten Komplexbildung der Hg-Ionen mit gewissen Purinen und Pyrimidinen. So werden AMP, GMP und IMP durch Hg präzipitiert. Durch diese Befunde rückt die Wechselwirkung mit ATP, NAD und FAD in den Bereich des Möglichen. Eine Beeinträchtigung der Energiebereitstellung wäre die Folge.

Von größerer Wichtigkeit als die beschriebenen intrazellulären Wirkungen sind die Reaktionen des Hg mit der Zellmembran. Diese Erkenntnis geht auf Rothstein und dessen Arbeitsgruppe (1959) zurück und gilt mehr oder weniger für alle Schwermetallionen. Die folgende Wiedergabe des Rothstein'schen Konzepts gilt also in gleicher Weise für Uranyl-Ionen.

Die Zellmembran ist direkt und zuerst dem Schwermetall ausgesetzt und die SH-Gruppen auf und in der Membran reagieren zuerst mit diesem. Die Membran stellt somit eine Barriere gegen das Eindringen der Metallionen dar. Sowohl in der Membran als auch im Cytoplasma reagieren nichtenzymatische oder nichtfunktionelle Liganden mit dem Schwerme-

tall, so daß eine geringere Menge frei ist, mit Enzymen zu reagieren und diese folglich weniger angegriffen werden. Die wichtigsten aktiven Funktionseinheiten der Membran sind die für den Transport verantwortlichen Systeme, so daß selektive Permeabilität und Transport wichtigste Angriffspunkte des Schwermetalls sind (Rothstein 1959).

Eine Reihe von Befunden sowohl an Zellsuspensionen als auch an Epithelien bestätigen dieses Konzept für Quecksilber. So ist die Glucoseaufnahme in Muskelzellen gestoppt, ohne daß die Atmung dabei eingeschränkt ist (Demis und Rothstein 1955). Der Kaliumverlust von Hefezellen ins Medium ist stark beschleunigt (Passow und Rothstein 1960; Rothstein und Bruce 1958). Die Aufnahme von K durch Porphyra ist durch HgCl_2 unterdrückt, wobei die Anzahl der pro Mol O_2 transportierten Ionen abfällt (Eppl 1960).

Dem Nephron näher stehen Ergebnisse an Froschhaut und Rattenileum. An beiden Epithelien wird der Na-Transport durch HgCl_2 stark gehemmt, wiederum ohne Einschränkung der Atmung. Dies läßt qualitativ ähnliches für die Niere erwarten (Janacek 1962; Linderholm 1952; Clarkson und Cross 1961).

2.2.5 Funktion der Niere nach Sublimatvergiftung

Die Daten über die Nierendurchblutung sind spärlich, geben aber trotz unterschiedlicher Methoden und Spezies erstaunlich gleichlautende Ergebnisse, nämlich eine signifikante Erniedrigung (Tabelle 1). Indirekte Hinweise für einen herabgesetzten Filtrationsdruck in den Glomerulumkapillaren und damit eine erniedrigte Filtrationsrate geben die Daten von Flamenbaum et al. (1971). Sie beobachteten in proximalen Tubuli, deren distale Segmente durch Zylinder blockiert waren, eine langsame Lissamingrün-Passage; der intratubuläre Druck ergab aber nahezu normale Werte, und mit einer ge-

ringen Druckerhöhung von 5 - 15 cm Wassersäule ließen sich die Zylinder in jedem Falle wegspülen. Hätte es sich hierbei um einen stop flow bei normalem glomerulärem Kapillardruck gehandelt, müßte man den normalerweise gemessenen stop-flow-Druck von 42 - 68 cm H₂O finden. Da dies mit 16 cm H₂O nicht der Fall ist, muß man auf einen erheblich verminderten glomerulokapillären Druck schließen.

Mit 15.6 cm H₂O (Flamenbaum et al. 1971) und 16,2 cm H₂O (Flanigan und Oken 1965) zeigt der intratubuläre Druck keine signifikante Veränderung (Tabelle 3).

Die eingeschränkte Durchblutung läßt eine erniedrigte Filtrationsrate erwarten. Eine verminderte Nieren-Clearance wurde tatsächlich von allen Autoren gemessen (Tabelle 2). Widersprüchlich sind dagegen die Nephronfiltratmessungen (Tabelle 2). Gleiche Erniedrigung von GFR und SNGFR fanden lediglich Barenberg et al., deren Nephronfiltrationsraten wiederum gut mit denen Flanigans und Okens übereinstimmen. Leider haben diese Autoren nicht gleichzeitig das Nierenfiltrat gemessen. Alle anderen Ergebnisse zeigen keine oder nur eine geringe Abnahme des Nephronfiltrates. Wie ist diese Diskrepanz zwischen Nierenfiltrat und Nephronfiltrat zu erklären? Auch hier könnte eine gesteigerte, unselektive Permeabilität der Tubuluswand der Grund sein (Biber et al. 1968). Mehrere Ergebnisse sprechen dafür. So fand Richards (1929) beim HcGl₂-vergifteten Necturusnephron trotz sichtbar guter Filtration totale Anurie. Bank et al. (1976) zeigten, daß die distal gemessenen Nephronfiltrate nur 26% der am selben Nephron frühproximal gemessenen Filtrate betragen. Das proximal gemessene Filtrat ist nicht verschieden von Kontrollwerten. In den proximalen Tubulus injiziertes ¹⁴C-markiertes Inulin konnte nur zu 45.5% im Urin der gleichen Niere wiedergefunden werden, während sich 54.5% der Aktivität im Urin der kontralatera-

len Niere befand (Steinhausen et al. 1969). Bei diesem Experiment sind allerdings technisch bedingte Artefakte denkbar.

Diese drei oben angeführten Ergebnisse sprechen für eine unselektive Filtratresorption. Dagegen konnten Barenberg et al. (1968) keinen Unterschied zwischen distal, frühproximal und spätproximal gemessenen Nephronfiltraten des gleichen Tubulus feststellen. Eigene Versuche, bei denen ^{14}C -Inulin proximal injiziert und im Ureterurin gesammelt wurde, ergaben mit 96% Rückgewinnung der injizierten Aktivität keinen signifikanten Unterschied zu Kontrollversuchen.

Mannitol sollte wegen seiner im Vergleich zu Inulin bedeutend kleineren Moleküldimension bei unselektiv permeabler Tubuluswand in größerem Umfang als Inulin resorbiert werden. Das Verhältnis von Mannitol-Clearance zu Inulin-Clearance sollte in diesem Fall kleiner sein als bei normaler, selektiver Permeabilität. Flamenbaum et al. (1971) jedoch fanden es bei HgCl_2 -Vergiftung nicht unterschiedlich von Kontrollwerten. Dieses Ergebnis dient ihnen als Argument gegen das Unselektivitätskonzept.

In einem recht interessanten Experiment (DiBona et al. 1971) konnten die funktionellen Veränderungen einer HgCl_2 -Vergiftung weitgehend durch eine vierwöchige salzreiche Diät verhindert werden. So war etwa die GFR nicht signifikant verschieden von Kontrolltieren. Morphologisch aber zeigten sie dieselben schweren Nekrosen wie bei Tieren mit Normaldiät und HgCl_2 .

Auch dies ist ein Befund, der gegen die gesteigerte unselektive Permeabilität der Tubuluswand als Ursache der Retention harnpflichtiger Stoffe spricht. Sowohl die Einschränkung der Filtration als auch die veränderte und ge-

steigerte Permeabilität würden zum gleichen Resultat führen. Es findet eine unselektive Konservierung von Volumen und allen darin gelösten Teilchen statt. Ein Zeichen dafür ist der Anstieg des Harnstoffs, gemessen als Blutstickstoffharnstoff: Auf 1200% (Flamenbaum et al. 1972); auf 500% (DiBona et al. 1967), auf 800% (Bank et al. 1967).

Die zur normalen, d.h. selektiven Filtratrückresorption notwendigen Tubulusfunktionen sind ebenfalls geschädigt. Mikropunktionsversuche am proximalen Tubulus ergaben übereinstimmend eine eingeschränkte Filtratrückresorption, die für diesen Tubulusteil nicht ohne einen verminderten Na-Transport gedacht werden kann (Flanigan und Oken 1965; Bank et al. 1967; Flamenbaum et al. 1971). Diese Mikroanalysen werden durch Analysen des Urins bestätigt. Obwohl das Harnvolumen einmal verringert, einmal vermehrt ist, in zwei Arbeiten sogar gleich mit der Kontrolle bleibt, ist die Osmolarität stark herabgesetzt (Flanigan und Oken 1965; Bank et al. 1967; Biber et al. 1968; Barenberg et al. 1968), das Urin- zu Plasmaverhältnis des Inulins erheblich vermindert (Tabelle 3) und die Natriumausscheidung erhöht (Biber et al. 1968; Barenberg et al. 1968). Auch dies erlaubt nur eine eingeschränkte Na- und damit Wasserrückresorption als Erklärung.

Diese Befunde gewinnen an Eindeutigkeit und Aussagekraft, wenn man die zahlreichen Ergebnisse mit einbezieht, die bei Arbeiten über die Wirkung von Quecksilberdiuretika gewonnen wurden. Dies ist erlaubt, da das wirkende Agens dieser Verbindungen das Hg-Ion ist (Goodman und Gilman). Diese Substanzen hemmen im proximalen Tubulus den Transport von Glucose, Aminosäuren, Phosphat, Bicarbonat, K, Ca und Na sowie die Sekretion von PAH und Diodrast (Goodman und Gilman; Nechay et al. 1967; Kessler et al. 1964; Webb 1966; Cross und Taggart 1950; Forster und Taggart 1950;

Goldstein et al. 1961; Giebisch 1960; Mudge 1951; White et al. 1961).

Darüber hinaus werden mit einiger Wahrscheinlichkeit Transportprozesse auch in anderen Tubulussegmenten gehemmt, so etwa die K-Sekretion im distalen Tubulus und die Volumenresorption im distalen Tubulus (Goldstein et al. 1961; Webb 1966). Besonders sei nochmals hervorgehoben, daß der Natriumtransport, der für die Tubulusfunktion von so übertragender Bedeutung ist, ganz sicher durch Hg-Ionen gehemmt wird. Befunde unter anderem von Giebisch (1960), Mudge (1951) und White (1961) bestätigen dies nachdrücklich.

Zusammenfassend läßt sich also sagen: Das HgCl₂-vergiftete Nephron ist vermindert durchblutet, konserviert unspezifisch Volumen mit allen darin gelösten Stoffen und ist erheblich in seinen Transportfunktionen geschädigt, was besonders für Natrium zutrifft.

2.3 Uranylnitratvergiftung

2.3.1 Ausführung der Schädigung

Unsere Tiere erhielten durchschnittlich 12 Stunden vor Experimentbeginn eine Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht Uranylnitrat subkutan gespritzt. Verabreicht wurde die entsprechende Menge als eine Lösung von 10 mg Uranylnitrat pro ml gepufferter Ringerlösung (pH 7.4).

2.3.2 Mikroskopische Beobachtung der Niere in vivo

Zum Zeitpunkt der Mikropunktionsversuche erschienen die Nieren kaum verändert. Sie sind von etwas weicherer Konsistenz. Die Tubuli haben teilweise geringfügig verengte Lumina; selten wird auch weißes granuläres Material in den Tubuli gesehen. Hin und wieder erscheint eine Niere blasser als vom Normaltier vertraut.

2.3.3 Morphologie der Niere nach Uranylnitratvergiftung

Die histologischen Veränderungen stehen im Einklang mit die-

sen Beobachtungen. Gleich den Veränderungen durch HgCl_2 sind überwiegend die letzten Drittel der proximalen Tubuli in der inneren Rindenschicht betroffen. Die Kerne dieses Epithelabschnittes sind pyknotisch oder in Auflösung begriffen. Die Mitochondrien sind geschwollen, ihre cristae verstrichen. Das Cytoplasma ist durch Vakuolen und Granula verändert. Der Epithelzellverband ist teilweise von der Basalmembran gelöst, die Interzellularspalten sind erweitert, obgleich die "tight junctions" noch ein normales Erscheinungsbild zeigen (Oliver 1915; Bencosme et al. 1960; Blantz 1975). Unter den geschädigten Zellen befinden sich Inseln vollkommen intakten Epithels. Innerhalb der ersten 24 - 36 Stunden, auf welche sich obige Charakterisierung bezieht, sind keinerlei weitere Veränderungen zu beobachten (Blantz 1975), besonders nicht an den Glomeruli. 48 Stunden und später nach Injektion werden aber auch diese ergriffen. Homogene Ablagerungen im Mesangium, Vakuolen und hyaline Körperchen in den Endothelien sind die hauptsächlichsten Veränderungen (Bencosme et al. 1960; Christian und O'Hare 1914). Von einer Arbeit werden Thromben in den Glomerulumkapillaren beschrieben (Christian und O'Hare 1914). Mit zunehmender Zeit und vor allem steigender Dosis erstrecken sich die Veränderungen auch auf frühere Teile des proximalen Tubulus und auf den aufsteigenden Teil der Henle'schen Schleife (Oliver 1915; Bencosme et al. 1960). Da alle unsere Experimente innerhalb 36 Stunden nach Uranyl-nitratinjektion erfolgten, sind in der vorliegenden Untersuchung nur Veränderungen am letzten Drittel des proximalen Tubulus zu erwarten.

2.3.4 Wirkung von Uranyl-Ionen auf Zellen und transportierende Epithelien

Über den molekularen Wirkungsmechanismus des Uranyl-Ions ist man weniger eingehend informiert als dies bei Hg-Ionen der Fall ist. Nach Untersuchungen von Rothstein et al. haben

für Uranyl-Ionen nahezu die gleichen Überlegungen zu gelten wie sie im vorigen Abschnitt für Hg dargelegt wurden. Auch hier liegt also in erster Linie eine Membranwirkung vor; der Transport von Substanzen, besonders natürlich von Natriumchlorid, wird negativ beeinflusst.

2.3.5 Funktion der Niere nach Uranylnitratvergiftung

In sechs Arbeiten wurden Durchblutung und Plasmadurchfluß der Niere gemessen (Tabelle 1). Die Arbeiten von Wills und Maine (1948), Eisner et al. (1968), Tribe et al. (1916) und Bobey et al. (1943) erfolgten bei geringeren Uranylnitratdosen (2 mg und 5 mg) als es unseren Versuchen entspricht. Ein Vergleich ist somit nicht sinnvoll und diese Arbeiten werden in der Tabelle nicht aufgeführt.

Die beiden wiedergegebenen Arbeiten widersprechen sich. Von der Methodik her ist wahrscheinlich den direkten Messungen Flamenbaums et al. der Vorzug zu geben, da das Ergebnis von Blantz auf Berechnung aus drei "sekundären" Meßdaten beruht, was natürlich die Fehlermöglichkeit erhöht. Zudem verwendet Blantz mit 15 und 25 mg höhere Uranyldosen und ermittelt seine Daten bereits zwei Stunden nach Injektion. Obwohl sich also kein klares und eindeutiges Ergebnis herauskristallisiert, ist eine Durchblutungsverminderung wahrscheinlicher. Gestützt wird diese Behauptung durch die eigene Beobachtung, daß die Passagegeschwindigkeit der weißen Blutkörperchen in den oberflächlichen Nierenkapillaren sichtbar verlängert war.

Eindeutig erniedrigt wird in allen Arbeiten die glomeruläre Filtrationsrate der Niere gefunden (Tabelle 2). Diese Einhelligkeit gerät durch Blantz' Einzelnephronfiltratmessungen wiederum ins Schwanken. Bei einer Dosis von 15 mg Uranylnitrat ist die SNGFR unverändert, nach 25 mg ist sie wohl verringert, aber in weitaus geringerem Maße als die

entsprechende Gesamtnierenfiltration. Diese aus den bereits aufgeführten Modellen wohlbekannte Diskrepanz erfordert zu ihrer Erklärung wiederum Selektion oder unselektive Permeabilität der Tubuluswand. Da die Schädigung aber homogen ist und, wie angeführt, kaum in Erscheinung tritt, ist erstere Möglichkeit unwahrscheinlich. Hingegen sprechen eine ganze Reihe von Befunden für unselektive Resorption. Sowohl ^3H -markiertes Inulin als auch ^{14}C -markiertes Mannitol, die in den proximalen Tubulus injiziert wurden, konnten im Ureterurin dergleichen Niere nur zu 55% bzw. zu 43% wiedergewonnen werden. Der größere Verlust des kleineren Moleküls läßt diese Ergebnisse noch deutlicher in Richtung einer passiven Flüssigkeitsrückresorption im geschädigten Nephron zeigen (Blantz 1975). Die exogene Kreatinin-Clearance ist niedriger als die gleichzeitig gemessene Inulin-Clearance. Auch das spricht für Unselektivität der Tubuluswand (Bobey et al. 1943). Flamenbaum et al. (1974) dagegen konnten 80% des proximal injizierten ^{14}C -Inulins im Ureterurin der gleichen Niere zurückgewinnen (Kontrollwert: 90%). Eigene Versuche mit gleichem Protokoll ergaben 84 bis 94% Rückgewinnung des markierten Inulins. Beide Befunde sprechen gegen eine unselektive Resorption von Filtrat.

Neben dem Filtrat wurden auch die steuernden Faktoren der Filtration genauer untersucht (Blantz 1975). Trotz erhöhten intratubulären Druckes wurde dabei ein signifikant erhöhter effektiver Filtrationsdruck gemessen. Dies sollte ein vermehrtes Filtrat zur Folge haben. Da dies nicht der Fall ist, schloß man auf eine Abnahme der glomerulären Permeabilität (Blantz 1975).

Im Vergleich zu anderen Schädigungsmodellen ist über die Veränderung tubulärer Leistungen durch Uranyl nitrat wenig bekannt. Aus der bereits erwähnten Analogie zu Hg-Ionen

darf man auf eine Hemmung des aktiven Transportes, besonders der NaCl-Rückresorption, schließen. Tatsächlich wurde erst kürzlich an der Froschhaut eine NaCl-Transporthemmung nach Uranyl Nitratvergiftung gefunden (Schwartz et al. 1976). Andere aktive Leistungen der Tubuluszellen, wie z.B. die Diodrastexkretion, sind ebenfalls gehemmt (Wills und Main 1948; Eisner et al. 1968). Indirekt geht die NaCl-Transportstörung aus den Urinwerten hervor (Tabelle 3). Das meist erhöhte Volumen pro Zeit hat immer stark erniedrigte Osmolarität und signifikant erhöhte NaCl-Konzentrationen. Wie sich berechnen läßt, ist die fraktionelle Na-Ausscheidung erhöht (Flamenbaum et al. 1973; Biantz 1975).

Das durch Uranyl Nitrat geschädigte Nephron ist 1. wahrscheinlich minderdurchblutet, ist 2. in seinen aktiven Transportvorgängen, besonders dem NaCl-Transport, gehemmt, und konserviert 3. unspezifisch, sei es durch Filtrationsverminderung, sei es durch tubuläres leak, Flüssigkeit und Substanzen, die ausgeschieden werden müßten wie z.B. Harnstoff (Flamenbaum et al. 1972).

2.4 Methämoglobinvergiftung

2.4.1 Ausführung der Schädigung

Globin, Hämoglobin, Methämoglobin, Myoglobin und Glycerol verursachen gleichartige Veränderungen im Organismus. Glycerol intramuskulär injiziert zerstört Muskelzellen und Erythrozyten. Es kommt zu Myoglobinurie und Hämoglobinurie. Das ausgeprägte Muskelödem führt zu Elektrolyt- und Volumenverschiebung mit einer Verminderung der zirkulierenden Blutmenge. Ob dies die einzige Wirkung des Glycerols ist, oder ob toxische Wirkungen direkt an der Niere hinzukommen, erscheint möglich, ist aber nicht abgeklärt (Oken et al. 1966, 1970; Thiel et al. 1967; McDonald et al. 1969; Chedru

et al. 1972; Finckh 1965; Wilson et al. 1967; Thiel et al. 1970). Wegen ihrer Ähnlichkeit in Entstehung und Histopathologie mit einem Großteil der beim menschlichen akuten Nierenversagen erhobenen Befunde wurden diese Modelle beliebte Forschungsobjekte der tierexperimentellen Nephrologie (Ruiz-Guinazu et al. 1967; Oken et al. 1966; Thiel et al. 1967). Leider existieren eine Vielzahl von Variationen, die sich zum einen in der injizierten Substanz unterscheiden, und die zum anderen in der Dauer der meist vorangehenden Dehydrationszeit voneinander abweichen. Uns kam es darauf an, ein gut praktikables und reproduzierbares Modell zu haben und vor allem an bereits erhobene, gut fundierte Daten anknüpfen zu können. Am geeignetsten erschien uns deshalb Methämoglobin mit vorausgehender Dehydration.

Den Tieren wurde für 34 - 41 Stunden das Trinkwasser vorenthalten. Das Futter war in dieser Zeit frei zugänglich. Danach erfolgte die Injektion von 0.5 g Methämoglobin pro kg Körpergewicht in die Schwanzvene. 0.2 g Methämoglobin wurden dazu in 1 ml Ringerlösung gegeben (pH 7.4). Paravenöse Verabreichung selbst kleiner Mengen Methämoglobins konnten an der Braunfärbung des entsprechenden Schwanzareals leicht erkannt werden. Die vollständige Infusion der berechneten Menge war dadurch mit Sicherheit gewährleistet. Für die Dauer der Prozedur wurden die Tiere einer leichten Äthernarkose unterzogen, aus der sie zumeist sofort nach der Injektion wieder erwachten. In den folgenden 1 - 2 Stunden hatten die Tiere freien Zugang zu Wasser, wovon sie rege Gebrauch machten. Alle Versuche fanden 3 - 8 Stunden nach Methämoglobingabe statt. Während der ein- bis zweistündigen "Trinkzeit" schieden die Tiere häufig einen rostbraunen Urin aus.

2.4.2 Mikroskopische Beobachtung der Niere in vivo

Durch das Punktionsmikroskop betrachtet bietet die Niere folgendes Bild:

Eine große Anzahl distaler Tubuli ist erweitert und mit granulärem, braunem Material gefüllt. Dieses läßt sich aber zu jedem Zeitpunkt in Punktionskapillaren mit einem Spitzendurchmesser von 8 μ aufsaugen; es ist also mehr flüssig als fest. Die Anzahl derart veränderter distaler Tubuli nimmt mit zunehmender zeitlicher Entfernung von der Injektion ab. Die proximalen Tubuli sind in geringer Zahl dilatiert, häufiger aber wenig verändert oder kollabiert. Das Epithel der proximalen Tubuli erscheint abgeflacht, insbesondere gegen Ende der Punktionszeit. Insgesamt sind die Veränderungen am proximalen Epithel aber diskret. Mit fortschreitender Zeit zeigt sich sowohl proximal als auch distal weißes, granuläres Material in den Tubuli. Insgesamt machen die Nieren einen blassen, ischämischen Eindruck.

2.4.3 Morphologie der Niere nach Methämoglobinvergiftung

Histologische Untersuchungen ergaben vor allem eine Schädigung der Henle'schen Schleife (Ruiz-Guinazu et al. 1967; Jaenicke und Schneeberger 1966; Menefee et al. 1964). In der Schleife, im umgebenden Interstitium und in den vasa recta liegt rostbraunes Pigment (Jaenicke 1967). Die Zellen der Schleife zeigen unterschiedliche Grade der Degeneration, von hydropischer Schwellung und Vakuolenbildung (Ruiz-Guinazu et al. 1967; Menefee et al. 1964) über geändertes Färbeverhalten und Mitochondriendegeneration (Jaenicke 1967; Menefee et al. 1964) bis hin zur Ablösung von der Basalmembran und Zerfall des Cytoplasmas (Menefee et al. 1964).

In weitaus geringerem Umfang werden Abflachung, Vakuolisierung und Verwischung subzellulärer Strukturen für das pro-

ximale Tubulusepithel beschrieben. Eine interstitielle zelluläre Infiltration stellt sich bald ein; ein interstitielles Ödem ließ sich aber zu keinem Zeitpunkt zeigen (Jaenicke 1967). Glomeruli und Sammelrohr sind weitgehend unverändert und frei von Pigment.

2.4.4 Funktion der Niere nach Methämoglobinvergiftung

Bereits aus der Beobachtung mit bloßem Auge oder durch das Mikroskop leiten eine Vielzahl von Experimentatoren eine Ischämie der Niere her (Ruiz-Guinazu et al. 1967; Jaenicke und Schneeberger 1966; Rosen et al.; Finckh 1965; Wilson et al. 1967; Thiel et al. 1970). Zumeist wird eine blasse Nierenoberfläche mit verlangsamter Kapillarströmung beschrieben. Durchblutungsmessungen ergaben Reduktionen auf 56 - 27% der Kontrollwerte (Tabelle 1). Die Rindendurchblutung ist dabei überproportional eingeschränkt (Ayer et al. 1971). Der stop-flow-Druck als Maß für den effektiven Filtrationsdruck ist ebenfalls eingeschränkt (Jaenicke 1969; Henry et al. 1968).

Wie aus Tabelle 3 hervorgeht, ist der intratubuläre Druck teilweise erhöht und teilweise erniedrigt. Die erhöhten intratubulären Drucke repräsentieren in allen aufgeführten Fällen nur wenige Tubuli einer Niere. Die meisten Tubuli sind so sehr verengt oder gar kollabiert, daß eine Druckmessung nicht mehr möglich ist.

Eine renale Ischämie läßt eine verminderte Filtration erwarten. Nierenfiltrat und Nephronfiltrat sind in allen Untersuchungen eingeschränkt (Tabelle 2). Bei der Vielzahl gleichlautender Ergebnisse kann kein Zweifel daran bestehen, daß bei der Methämoglobinnierenschädigung eine unselektive Volumenkonservierung durch erheblich eingeschränkte Filtration vorliegt. Dadurch ist der Plasma-Harnstoffstickstoff stark erhöht (Ruiz-Guinazu 1967; Ayer et al. 1971;

Thiel et al. 1967; Coelho et al. 1973; Wilson et al. 1967). Befunde, die für ein unselektiv permeabel gewordenes Tubulusepithel sprechen, liegen nicht vor.

Die Funktionen des Tubulusepithels sind wenig untersucht. Aus den verfügbaren Daten läßt sich dennoch eine Transporthemmung nachweisen. Injiziertes Methämoglobin wird erstaunlicherweise in großem Umfang filtrierte (Menefee et al. 1964; Miller 1960). Proximaler Tubulus und Henle'sche Schleife resorbieren das Globin. Während dies im proximalen Segment mit nur geringen morphologischen Veränderungen vor sich geht, ist die Henle'sche Schleife danach massiv geschädigt. Vergleichende morphologische Untersuchungen lassen auf eine eingeschränkte Natriumchloridresorption dieses geschädigten Epithels schließen (Miller 1960; Menefee et al. 1964). Im proximalen Tubulus wird die isotone Flüssigkeitsresorption durch erhöhte Proteinkonzentration im Tubulus um ca. 25% herabgesetzt (Ullrich und Sato 1975). Oken et al. (1966) und Henry et al. (1966) wandten die split-drop-Methode an und fanden sowohl die relative als auch die absolute isotonische Resorption eingeschränkt. Beides kann unter den gegebenen Bedingungen nur als eingeschränkter NaCl-Transport interpretiert werden. Jaenicke (1969) allerdings fand mit der gleichen Methode unveränderte Werte. Andere aktive Zelleistungen, wie Glucoseresorption und Diodrastexkretion, sind ebenfalls gehemmt (Henry et al. 1968; Jaenicke 1967). Auch die in allen Fällen verminderte Urinosmolarität und das gesunkene Urin- zu Plasma-Verhältnis des Inulins deuten auf eingeschränkte tubuläre Transportleistungen hin (Tabelle 3). (Ruiz-Guinazu et al. 1967; Montoreano et al. 1971; Oken et al. 1966; Thiel et al. 1970; Wilson et al. 1967). Lediglich die Daten von Oken et al. (1966) geben ein erhöhtes Urinvolumen an, ebenso ein erhöhtes Nephronfiltrat (Tabelle 2). Beide Werte wurden aber in der Erholungsphase nach beginnendem Abfall des Blutharnstoff-Stickstoffes ermittelt und sind

daher mit den anderen Werten nicht vergleichbar.

Mithin läßt sich auch dieses Modell mit drei Schlagworten charakterisieren: 1. Eingeschränkte Durchblutung, 2. Eingeschränkte Filtration, 3. Eingeschränkte tubuläre Transportfunktionen.

Tabelle 1

Die Durchblutung geschädigter Nieren

Spezies	Schädigungsart	Methode der Durchblutungsmessung	Zeit nach Ausföhrung der Schädigung	Durchblutung vermindert auf % von Kontrolle	Referenz
Hund	2-4h Ischämie	PAH-Clearance	0-4h	50%	van Slyke et al. 1944
Hund	20' Ischämie	Direkte Methode nach Blalock und Mason	85min	55%	Selkurt 1945
Hund	1h Ischämie	PAH-Clearance	90-120min	81-85%	Phillips und Hamilton 1948
Hund	2h Ischämie	PAH-Clearance	3-4h	20%	Friedmann und Johnson 1954
Ratte	1h Ischämie	Microspheres	1-6h	30%	Summer und Jamison 1971
Ratte	3h partielle Ischämie	Berechnet aus Filtrat und Filtrationsfraktion	ca. 1h	61,3% (Nephron)	Daugherty et al. 1974
Ratte	3h partielle Ischämie	Berechnet aus Filtrat und Filtrationsfraktion	ca. 1h	ca. 50% (Nephron)	Daugherty et al 1975
Hund	70' Ischämie	PAH-Clearance	ca. 1h	50%	Levy 1975
Mensch	HgCl ₂ -Vergiftung	¹³³ Xenon-washout	--	ca. 30%	Hollenberg et al. 1970
Ratte	5-10mg HgCl ₂	PAH-Clearance	72h	ca. 25%	Biber et al. 1968
Ratte	15mg HgCl ₂	Microspheres	24h	45-62%	Lameire et al 1976

Tabelle 1 Fortsetzung

Die Durchblutung geschädigter Nieren

Spezies	Schädigungsart	Methode der Durchblutungsmessung	Zeit nach Ausführung der Schädigung	Durchblutung auf % von Kontrolle	Referenz
Hund	10mg Uranyl nitrat	¹³³ Xenon-washout	3h 6h	ca. 62% ca. 51%	Flamenbaum et al. 1972
Hund	10mg Uranyl nitrat	Microspheres	6h	ca. 35%	Flamenbaum et al. 1972
Hund	5mg Uranyl nitrat	Direkt	48-72h	ca. 90%	Eisner et al. 1968
Hund	10mg Uranyl nitrat	Microspheres	6h	61%	Stein et al. 1975
Ratte	15mg Uranyl nitrat	Berechnung aus Filtrat und Filtrationsfraktion	2h	ca. 119% (Nephron)	Blantz et al. 1975
Ratte	1ml Glycerol 50%	¹³³ Xenon-washout	2h 24h	56% 27%	Ayer et al. 1971
Ratte	1ml Glycerol 50%	H ₂ -Entsättigung	4-12h	24% nur Cortex	Chedru et al. 1972
Ratte	1ml Glycerol 50%	Microspheres	3h 24h	40-60% 100%	Kurtz et al. 1976
Kaninchen	1-1,7ml Glycerol 50%	Beobachtung an einem Nieren-autotransplantat in der Ohrmuschel	20'-8h	Starke Verminderung	Hobbs et al. 1976
Ratte	0,5g Methämoglobin 72h ohne Wasser	Diodrast-Clearance	3-6h	42%	Jaenicke 1967
Hund	O,2-O,3g Hämoglobin	⁸⁵ Krypton-washout	2h	ca. 100%	Goldberg 1962

Die renale Ischämie wurde entweder durch Unterbindung der Nierenarterie oder der gesamten Hilusgefäße ausgelöst. Die Dosisangaben beziehen sich auf 100g Körpergewicht der Tiere.

Tabelle 1

Die Durchblutung geschädigter Nieren

Spezies	Schädigungsart	Methode der Durchblutungsmessung	Zeit nach Ausföhrung der Schädigung	Durchblutung vermindert auf % von Kontrolle	Referenz
Hund	2-4h Ischämie	PAH-Clearance	0-4h	50%	van Slyke et al. 1944
Hund	20' Ischämie	Direkte Methode nach Blalock und Mason	85min	55%	Selkurt 1945
Hund	1h Ischämie	PAH-Clearance	90-120min	81-85%	Phillips und Hamilton 1948
Hund	2h Ischämie	PAH-Clearance	3-4h	20%	Friedmann und Johnson 1954
Ratte	1h Ischämie	Microspheres	1-6h	30%	Summer und Jamison 1971
Ratte	3h partielle Ischämie	Berechnet aus Filtrat und Filtrationsfraktion	ca. 1h	61,3% (Nephron)	Daugherty et al. 1974
Ratte	3h partielle Ischämie	Berechnet aus Filtrat und Filtrationsfraktion	ca. 1h	ca. 50% (Nephron)	Daugherty et al 1975
Hund	70' Ischämie	PAH-Clearance	ca. 1h	50%	Levy 1975
Mensch	HgCl ₂ -Vergiftung	¹³³ Xenon-washout	-	ca. 30%	Hollenberg et al 1970
Ratte	5-10mg HgCl ₂	PAH-Clearance	72h	ca. 25%	Biber et al. 1968
Ratte	15mg HgCl ₂	Microspheres	24h	45-62%	Lameire et al 1976

Tabelle 1 Fortsetzung

Die Durchblutung geschädigter Nieren

Spezies	Schädigungsart	Methode der Durchblutungsmessung	Zeit nach Ausführung der Schädigung	Durchblutung vermindert auf % von Kontrolle	Referenz
Hund	10mg Uranylнитрат	¹³³ Xenon-washout	3h 6h	ca.62% ca.51%	Flamenbaum et al. 1972
Hund	10mg Uranylнитрат	Microspheres	6h	ca.35%	Flamenbaum et al. 1972
Hund	5mg Uranylнитрат	Direkt	48-72h	ca.90%	Eisner et al. 1968
Hund	10mg Uranylнитрат	Microspheres	6h	61%	Stein et al. 1975
Ratte	15mg Uranylнитрат	Berechnung aus Filtrat und Filtrationsfraktion	2h	ca.119% (Nephron)	Blantz et al. 1975
Ratte	1ml Glycerol 50%	¹³³ Xenon-washout	2h 24h	56% 27%	Ayer et al. 1971
Ratte	1ml Glycerol 50%	H ₂ -Entsättigung	4-12h	24% nur Cortex	Chedru et al. 1972
Ratte	1ml Glycerol 50%	Microspheres	3h 24h	40-60% 100%	Kurtz et al. 1976
Kaninchen	1-1,7ml Glycerol 50%	Beobachtung an einem Nieren-autotransplantat in der Ohrmuschel	20'-8h	Starke Verminderung	Hobbs et al. 1976
Ratte	0,5g Methämoglobin 72h ohne Wasser	Diodrast-Clearance	3-6h	42%	Jaenicke 1967
Hund	0,2-0,3g Hämoglobin	⁸⁵ Krypton-washout	2h	ca.100%	Goldberg 1962

Die renale Ischämie wurde entweder durch Unterbindung der Nierenarterie oder der gesamten Hilusgefäße ausgelöst. Die Dosisingaben beziehen sich auf 100g Körpergewicht der Tiere.

Tabelle 2 Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) geschädigter Nieren und das Nephronfiltrat (NGFR) in geschädigten Nieren

Spezies	Schädigungsart	Methode der Messungen	Zeit nach Ausführung der Schädigung	GFR in% von Kontrolle	NGFR in% von Kontrolle	Referenz
Hund	20' Ischämie	Kreatinin-Clearance	85min	51%	---	Selkurt 1945
Ratte	1h Ischämie	Inulin-Clearance	1-6h	3%	--	Summer und Jamison 1971
Ratte	3h partielle Ischämie	Inulin-Clearance	20min-4h	48,3%	58,3%	Daugherty 1974
Ratte	1h Ischämie	Polyfructosan-Clearance	30min-3h	ca. 10%	ca. 74%	Tanner et al. 1973
Ratte	12mg HgCl ₂	¹⁴ C-Inulin-Clearance	5,7-8,3h	---	ca. 45%	Flanigan und Oken 1965
Ratte	4,7mg HgCl ₂	¹⁴ C-Inulin-Clearance	24-30h	---	ca. 106%	Bank et al. 1967
Ratte	4,7mg HgCl ₂	¹⁴ C-Inulin-Clearance	24h	6%	80%	Flamenbaum et al. 1971
Ratte	5-10mg HgCl ₂	¹⁴ C-Inulin-Clearance	3 Tage	30%	ca. 100%	Biber et al. 1968
Ratte	4,7mg HgCl ₂	¹⁴ C-Inulin-Clearance	24h	6%	---	DiBona et al. 1971
Ratte	15mg HgCl ₂	³ H -Inulin-Clearance	3-5h	40-60%	ca. 50%	Blantz 1974
Hund	10mg Uranyl nitrat	Inulin-Clearance	6h 24h	24% 14%	---	Flamenbaum et al 1972

Tabelle 2 Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) geschädigter Nieren und das Nephronfiltrat (NGFR)
Fortsetzung in geschädigten Nieren

Spezies	Schädigungsart	Methode der Messung	Zeit nach Ausführung von der Schädigung	GFR in % von Kontrolle	NGFR in % von Kontrolle	Referenz
Hund	10mg Uranylнитрат	Inulin-Clearance	48h	1 %	64 %	Stein et al. 1975
Ratte	15mg Uranylнитрат	³ H-Inulin-Clearance	2h	ca. 50 %	ca. 100 %	Blantz 1974
Ratte	10mg Uranylнитрат	Inulin-Clearance	6h	58 %	64 %	Flamenbaum et al. 1976
Ratte	1ml Glycerol 50 %	¹⁴ C-Inulin-Clearance	2-24h	47 %	---	Chedru et al. 1972
Ratte	1ml Glycerol 50 %	¹⁴ C-Inulin-Clearance	45min-4h	---	37 %	Oken et al. 1970
Ratte	1ml Glycerol 50 %	¹⁴ C-Inulin-Clearance	18-26h	---	50 %	Wilson et al. 1967
Ratte	1ml Glycerol 50 %	¹⁴ C-Inulin-Clearance	4-8h	---	40 %	Thiel et al. 1970
Ratte	1ml Glycerol 50 %	¹⁴ C-Inulin-Clearance	2-6 Tage	73 %	110 %	Oken et al 1970
Ratte	1ml Glycerol 50 %	Kreatinin-Clearance	3h	35 %	---	Kurtz et al. 1976
Ratte	2g Methämoglobin 48h ohne Wasser	Hanssen-Technik	6h	---	stark vermindert	Coelho et al. 1972
Ratte	0,5g Methämoglobin 24h ohne Wasser	¹⁴ C-Inulin-Clearance	24h	4,5 %	46 %	Jaenike 1969

Tabelle 3

Der intratubuläre Druck, das Urinvolumen pro Zeiteinheit (V_t), und das Urin zu Plasma Konzentrationsverhältnis des Inulins geschädigter Nieren

Spezies	Schädigungsart	Zeit nach Ausführung der Schädigung	Intratubulärer Druck in % von Kontrolle	V_t in % von Kontrolle	U/P-Inulin in % von Kontrolle	Referenz
Ratte	1h Ischämie	1h-13 Tage	ca. 100%	1,5-30%	---	Eisenbach und Steinhausen 1973
Ratte	1h Ischämie	40min-4h	ca. 350%	269-300%	2-3%	Tanner et al. 1973
Ratte	3h Ischämie partiell	20min-4h	ca. 100%	110%	47%	Daugherty et al 1974
Hund	2h Ischämie	3-4h	---	---	4,8%	Friedmann et al. 1954
Ratte	1h Ischämie	2-3h	ca. 250%	40%	---	Finn et al. 1975
Ratte	12mg $HgCl_2$	0-24h	100% (4-8h) 73% (8-13h)	10%	30%	Planigan und Oken 1965
Ratte	4,7mg $HgCl_2$	0-16h	---	400%	ca. 40%	Bank et al. 1967
Ratte	4,7mg $HgCl_2$	24h	---	100%	ca 6%	DiBona et al. 1971
Ratte	15mg $HgCl_2$	3-5h	---	150-400%	---	Barenberg et al 1968
Ratte	4,7mg $HgCl_2$	24h	100%	---	---	Flamenbaum et al 1972

Tabelle 3 Der intratubuläre Druck, das Urinvolumen pro Zeiteinheit (V_t), und das Urin zu Plasma Fortsetzung Konzentrationsverhältnis des Inulins geschädigter Nieren

Spezies	Schädigungsart	Zeit nach Ausführung der Schädigung	Intratubulärer Druck in % von Kontrolle	V_t in % von Kontrolle	U/P-Inulin in % von Kontrolle	Referenz
Hund	10mg Uranylнитрат	24h	---	115%	54%	Flamenbaum et al. 1972
Ratte	15mg Uranylнитрат	2h	---	280%	ca.50%	Blantz 1975
Hund	10mg Uranylнитрат	48h	100%	17%	17%	Stein et al. 1975
Ratte	10mg Uranylнитрат	6h	---	76%	49%	Flamenbaum et al. 1976
Ratte	1ml Glycerol 50%	30min-24h	ca.50%	vermindert	vermindert	Oken et al 1966
Ratte	1ml Glycerol 50%	24h	---	gleich	stark vermindert	Thiel et al. 1970
Ratte	1ml Glycerol 50%	24h	ca.30%	vermindert	vermindert	Wilson et al. 1967
Ratte	2g Methämoglobin 48h ohne Wasser	6-24h	40-110%	vermindert	ca.20%	Ruiz-Guinazu et al. 1967
Ratte	2g Methämoglobin 48h ohne Wasser	6h	---	55%	17%	Montoreano et al. 1971
Ratte	0,5g Methämoglobin 24h ohne Wasser	3-6h	---	---	19%	Jaenike 1969

3 Methodik

3.1 Präparation der Tiere

Die unterschiedlichen Schädigungsverfahren wurden bereits bei der Darstellung des jeweiligen Modells beschrieben. Alle Experimente wurden an männlichen Sprague Dawley-Ratten ausgeführt. Das Gewicht betrug zwischen 170 g und 341 g. Mit Ausnahme der Methämoglobingruppe hatten alle Tiere freien Zugang zu Wasser und Altromin-Standarddiät. Die Narkose erfolgte durch intraperitoneale Injektion von 100 - 110 mg Incatin (Promonta, Hamburg) pro kg Körpergewicht, verabreicht als 10%ige wässrige Lösung. Die Tiefe der Narkose wurde nur dann als ausreichend erachtet, wenn sich weder Schmerzreflexe noch der Kornealreflex auslösen ließen. Letzterer diente während der gesamten Versuchszeit als Kontrolle der Narkosetiefe. Bei Bedarf wurden geringe Mengen Inaktin intravenös (0.1 - 0.3 ml einer Lösung 20 mg/ml) durch einen Jugulariskatheter verabreicht.

Die Operation wurde auf einem elektrisch beheizten Präparationstisch ausgeführt. Die Temperatur des Tieres wurde zwischen 37 und 38° C konstant gehalten. Die Registrierung erfolgte über eine rektale Thermosonde auf ein direkt anzeigendes Sekundenthermometer. Ein ca. 15 mm langer Hautschnitt oberhalb der fossa jugularis und stumpfe Spaltung der prätrachealen Muskulatur gewährten Zugang zur Trachea. Ihre begleitenden Gefäß-Nervenstränge wurden vorsichtig abpräpariert. Etwa in der Mitte der Trachea wurde ein Plastikschlauch von ca. 30 mm Länge als Trachealkatheter eingeführt. Vom selben Hautschnitt aus ist die vena jugularis communis leicht zugänglich. Nach Freipräparation und distaler Ligatur wurden zwei Polyäthylenkatheter entsprechender Größe in das Gefäß eingeführt. Der eine war mit einer 1 ml-Spritze verbunden und diente zur nachträglichen Verabrei-

chung von Anästhetikum. Durch den anderen Katheter erfolgte mit Hilfe einer Infusionspumpe (Braun, Melsungen) die konstante Infusion von 0.3 - 0.5 ml pro Std. und 100 g Körpergewicht einer 10%igen Polyfruktosanlösung (Inutest, Laevosan) in 0.9% NaCl-Lösung. Bei stark polyurischen Tieren wurde die infundierte Menge der Urinausscheidung angepasst.

Die Blutdruckregistrierung erfolgte via Polyäthylenkatheter in der arteria femoralis und Statham Transducer durch ein Hellige Elektromanometer MA 83. Dieser Katheter besitzt etwa 8 - 10 cm von seiner Spitze entfernt ein Metallzweischenstück. Er kann so an dieser Stelle getrennt werden und der arteria femoralis kann jederzeit Blut entnommen werden.

Durch einen ca. 4 cm langen Flankenschnitt unmittelbar kaudal des linken Rippenbogens wurde das Abdomen eröffnet. Nach Blutstillung wurden die Wundränder durch federnde Halterungen auseinandergespreizt. Die linke Niere war somit gut zugänglich. Auf schonende Weise erfolgte nun die Präparierung des perirenenalen Fettgewebes; die Nierenkapsel blieb stets unversehrt. Die freibewegliche Niere wird nun in einer Plastikschiene eingebettet, und zwar mit der dorsalen Seite nach oben. Zum Schutz der Niere wurde die Schiene vorher mit mineralöldurchtränkter Watte ausgepolstert. Die Schiene ist mit einem Stiel versehen und kann stark am Rande des Präparationstisches befestigt werden. Dies geschieht, um die Niere möglichst ruhig ohne Beeinflussung von Atembewegung und Blutdruckpulsationen zu lagern. Die Einbettung erfolgt so, daß weder Zug noch Abknickung und Unterbindung die Hilusgefäße behindern.

Der Ureter wurde hilusnah durch einen dünnwandigen Polyäthylenkatheter kannuliert, dessen Spitze bis zum Nierenbecken vorgeschoben wurde. Die Niere wird durch ständige Überströ-

mung mit 38° C warmem Mineralöl auf Körpertemperatur gehalten. Der Ölfilm auf der Nierenoberfläche dient zugleich der besseren Sichtbarkeit der Strukturen an der Oberfläche und dem Schutz vor Verdunstung. Zur Beleuchtung der Nierenoberfläche wurde eine Fiberoptik (Schott KL 150, Mainz) gebraucht, deren Rotlichtanteil minimal ist. Auf diese Weise ließ sich eine unkontrollierte Erwärmung der Niere vermeiden. Die gesamte Operation dauerte von der Anästhesie gerechnet 40 - 60 min. Wir warteten weitere 60 min bis zum Beginn der Mikropunktion, damit sich die Organfunktionen nach diesem doch erheblichen Eingriff wieder stabilisieren konnten.

Bei der Ischämiegruppe erfolgte die beschriebene Arterienunterbindung vor der Einbettung in die Nierenschale. Die Niere wurde erst 30 min nach Öffnen der Klemme eingebettet.

3.2 Messung der glomerulären Filtrationsrate

Die GFR wird als Polyfructosan-Clearance gemessen (Inutest, Laevosan-Gesellschaft, Linz). Die Infusion der 10%igen Polyfructosan S-Lösung begann sofort nach Kannulierung der vena jugularis. Zum Zeitpunkt des Meßbeginns (2 - 3 Stunden nach Anästhesie) hatten sich somit im Plasma Gleichgewichtskonzentrationen eingestellt. Zeitlich genau abgemessene Urinsammelperioden und der Differenzbetrag zwischen Voll- und Leergewicht des Urinsammelgefäßes erlaubten die Berechnung des Urinvolumens pro Zeit. Im Abstand von 30 bis 60 min wurden der a. femoralis Blutproben entnommen. Jeweils 0.2 - 0.3 ml werden in einem heparinisierten Plastikgefäß gesammelt. Die Polyfructosankonzentrationen im Serum und im Urin wurden mit der colorimetrischen Anthronmethode nach Fuhr, Kaczmarczyk und Kutgen bestimmt. Aus Inulinkonzentrationen in Serum und Harn und aus dem Urinvolumen pro Zeit läßt sich die Filtrationsrate berechnen: $GFR \frac{U \cdot V}{P}$. Um vergleichbare Daten zu schaffen, bezogen wir die Werte auf das Körpergewicht des Tieres, so daß die Filtrationsraten als ml pro Minute und 100 g Körpergewicht angegeben werden.

3.3 Mikropunktionsmethoden und Messung des intratubulären Druckes

Anliegen dieser Untersuchung ist es, zu prüfen, ob 1. die Anpassung der Filtration an die Resorptionskapazität auch unter extremen Belastungen besteht, 2. diese Anpassung, falls sie noch besteht, initialer Pathomechanismus des akuten Nierenversagens sein kann. Anatomisches Substrat dieses Anpassungsmechanismus ist der juxtaglomeruläre Apparat. Sein tubulärer Anteil wird Macula densa genannt. Höhere NaCl-Konzentrationen als die normalerweise an der Macula densa vorhandenen, stark hypotonen Werte sollen als Reiz für die Aktivierung der hier lokalisierten Renin-Angiotensin-Reaktionskette dienen. Deren letztes Glied, Angiotensin II, führt zu Vasokonstriktion der afferenten Arteriole des gleichen Nephrons. Durchblutung und intrakapillärer Druck sinken. Dadurch nimmt die Filtrationsrate soweit ab, bis die Tubuluszellen wieder im Stande sind, die normale hypotone NaCl-Konzentration an der Macula densa herzustellen. Wie bereits dargelegt, werden fünf verschiedene Verfahren der NaCl-Transporthemmung angewandt, um dadurch eine extreme Stimulierung des Macula densa-Feedbacks zu erreichen.

Zur Überprüfung der Funktion des Feedback-Systems muß der Regelkreis an geeigneter Stelle unterbrochen werden, so daß man einerseits das Reizsignal beliebig verändern kann, andererseits die Reaktion darauf gemessen werden kann, ohne daß diese Veränderung der Regelgröße irgendeinen Einfluß auf die Rezeptoren hat. Im vorliegenden Fall ist das leicht durch eine funktionelle Trennung des proximalen Tubulus von seinen nachgeschalteten Segmenten zu erreichen. Auf diese Weise kann man die vasokonstriktorische Aktivität des juxtaglomerulären Apparates durch isotone NaCl-Konzentrationen von Null inhibieren. Die Reaktionen darauf lassen sich als Veränderungen der glomerulären Filtrationsrate proximal messen.

Dieses Konzept wurde durch folgendes experimentelles Protokoll verwirklicht:

Die Mikropunktionen wurden unter einem Doppelstereomikroskop bei 160-facher Vergrößerung ausgeführt. Zur Verwendung kamen die üblichen Glaskapillaren von 1 mm Durchmesser, deren sich rasch verjüngenden Spitzen in einem Winkel von ca. 25° geschliffen sind. Der Außendurchmesser dieser Spitzen reicht, je nach Bedarf, von 5 bis 12 my. Die Führung der Kapillaren und die Tubuluspunktion erfolgte mit Mikromanipulatoren (Leitz, Wetzlar).

Zunächst wurden mit einer Lissamingrün-gefüllten Kapillare (1%ige pH 7.4 in Ringerlösung, AD. 8 - 10 my) wahllos proximale Tubuli punktiert. Ein kleiner, in die Tubuli injizierter Bolus dieses Farbstoffes diente zur Markierung des weiteren Tubulusverlaufes. Nur an Tubuli mit mehr als drei distal der Punktionsstelle gelegenen oberflächlichen proximalen Segmenten und einem punktierbaren distalen Tubulusanteil wurde weiter experimentiert. In diesen Tubuli wurde der intratubuläre Druck manometrisch nach der Landis-Methode gemessen. Durch kurze retrograde Lissamin-Infusion werden dann alle proximal der Punktionsstelle gelegenen oberflächlichen Segmente ermittelt. Das zweite oder dritte frühproximale Segment wird nun punktiert und das Filtrat gesammelt. Die entsprechende Kapillare ist mit Sudanschwarz gefärbtem Paraffinöl gefüllt und hat einen AD von 10 my. Sie wird künftig Stop-flow-Sammelkapillare genannt. Die Trennung des Regelkreises erfolgt durch eine mittelp proximale Injektion eines ca. 10 Tubulusdurchmesser langen, feststehenden Silikonölblockes mit Hilfe einer dritten Kapillare (AD 10 - 14 my). Dieser Block erstreckt sich höchstens bis zur vorletzten oberflächlichen proximalen Tubulusschleife. Lissamingrün-Kapillare und Silikonölkapillare konnten nun entfernt werden. Die Stop-flow-Sammelkapillare

erlaubt trotz des Trennungsblockes ungehinderte Filtration. Von diesem Zeitpunkt an kommen zwei verschiedene Protokolle zur Anwendung:

1. Retrograde Perfusion der Henle'schen Schleife;
2. Orthograde Perfusion der Henle'schen Schleife.

- 3.3.1 1. Bei retrograder Perfusion liegt die Perfusionskapillare im ersten oberflächlichen distalen Tubulussegment und somit der Macula densa sehr nahe. Zusammen mit einer ausreichend hohen Perfusionsrate gewährleistet dies, daß man an der Macula densa tatsächlich die NaCl-Konzentrationen des Perfusats schafft und diese nicht durch tubuläre Einflüsse bereits verändert sind. Als Perfusionsflüssigkeiten dienten: a) Modifizierte Ringerlösung: 115 mM NaCl, 4 mM KCl, 2.5 mM CaCl_2 , 25 mM NaHCO_3 , 0.1 g% FD+C₃ Grün (Gesamtnatriumkonzentration 142 mM); b) 300 mOsm Mannitol, 0.1% FD+C₃ Grün (Gesamtnatriumkonzentration 2.3 mM). Mit einer vierten Kapillare (AD 10 my, Paraffinöl mit Sudanschwarz) wurde das Perfusat im letzten proximalen Segment gesammelt. Die Perfusion erfolgte manuell (Abb. 1). Auf diese Weise wurde mit einer der angegebenen Lösungen das Macula densa-Segment 3 min perfundiert. Danach wurde das erste zugängliche proximale Segment punktiert (Kapillare AD 10 my, Paraffinöl mit Sudanschwarz), ein 2 - 3 Tubulusdiameter langer Ölblock injiziert und das Filtrat gesammelt. Die Punktionsanordnung zu diesem Zeitpunkt ist in Abbildung 1 wiedergegeben. Während der Sammlung wird ohne Unterbrechung weiter perfundiert. Die Sammeldauer beträgt zwischen zwei und drei Minuten. Filtratsammelkapillare und Perfusionskapillare werden nach dieser Zeit entfernt. Die Spitze der Filtratsammelkapillare wird mit Paraffinöl verschlossen, um Verdunstung zu ver-

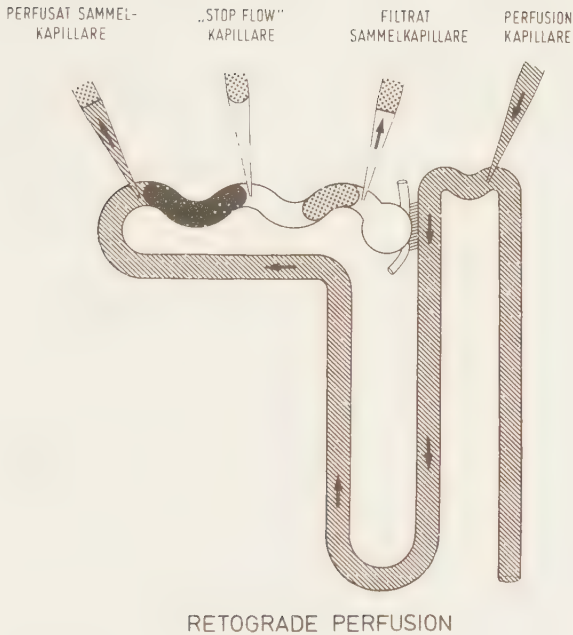


Abb. 1: Experimentelle Anordnung zur retrograden Perfusion der Henle'schen Schleife und zur gleichzeitigen frühproximalen Filtratsammlung (Feedback I).

Fläche mit Punkten: Gefärbtes Paraffinöl

Schwarze Fläche : Hochvisköser Silikonölblick

Schraffierte Fläche: Perfusat

meiden. Der kurze Ölblock distal der Filtratsammelkapillare konnte immer leicht durch die Stop-flow-Sammelkapillare aspiriert werden.

Mit der jeweils anderen Perfusionsflüssigkeit wird nun das gleiche Protokoll wiederholt. Zur Repunktion von distalem und frühproximalem Segment werden die Löcher der vorangehenden Punktion benutzt. Der beschriebene Vorgang wird am gleichen Tubulus mit abwechselnder Perfusionsflüssigkeit bis zu fünfmal wiederholt, mindestens aber zweimal ausgeführt.

3.3.2 2. Orthograde Perfusion

Bei diesen Experimenten dienten als Perfusate:

- a) Modifizierte Ringerlösung: 115 mM NaCl, 4 mM KCl, 2.5 mM CaCl_2 , 25 mM NaHCO_3 , 0.1 g% FD+C_3 Grün; b) Wie a), zusätzlich aber 10^{-4} Mol Furosemid/l.

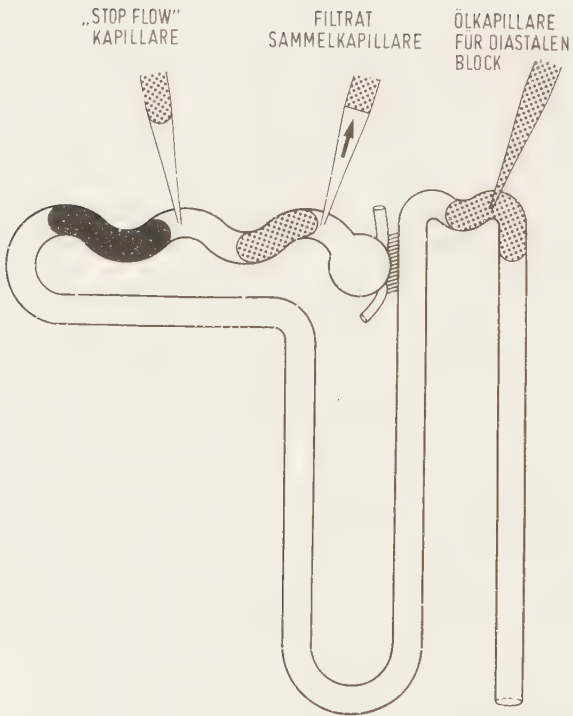
Vorausgesetzt wird, daß bei stehender Tubulusflüssigkeit in der Henle'schen Schleife die NaCl-Konzentration an der Macula densa auch im geschädigten Nephron herabgesetzt wird und dadurch eine Inhibition des postulierten Feedback-Systems erfolgt. Zweite Voraussetzung bilden die Ergebnisse von Wright und Schnermann (1974). Danach unterbindet Furosemid in einer Konzentration von 10^{-4} intratubulär verabreicht die physiologische Reaktion des juxtaglomerulären Apparats auf erhöhte NaCl-Konzentrationen an der Macula densa fast vollständig. Nach beschriebener Unterbrechnung des Regelkreises wurde auch in den distalen Tubulus ein kleiner Mineralölblock injiziert (AD der Kapillare 8μ). Die Henle'sche Schleife erhielt so weder von proximal noch von distal Zufluß. Der Injektion des distalen Blockes schloß sich eine dreiminütige Wartezeit an. Danach wurde unter Beibehaltung dieser Anordnung in beschriebener Weise frühproximal

Filtrat gesammelt. Dauer der Sammlung: 2 - 3 min (Abb. 2).

Der distale Block wird reaspiert, die Kapillare aber zur Perfusatsammlung belassen. Anschließend wird vom letzten proximalen Segment aus die Schleife mit Ringerlösung 3 min lang perfundiert. Die Stromstärke betrug minimal etwa 30 nl/min. Danach wurde unter fortgesetzter Perfusion frühproximal Filtrat gesammelt (2 - 3 min). Auf gleiche Weise wurde mit Ringer-Furosemid-Lösung perfundiert und das entsprechende Filtrat frühproximal gesammelt (Abb. 3). Die notwendigen Repunktionen früh- und spätproximal erfolgten stets durch das Loch der vorangegangenen Punktion. Bei diesem Versuchsprotokoll wurden also drei Filtratsammlungen ausgeführt, und zwar 1. bei Block-Block-Bedingungen, 2. bei Ringerperfusion, 3. bei Furosemid-Ringer-Perfusion der Henle'schen Schleife, beständig in gleicher Reihenfolge. Die Versuchsdauer überschritt in keinem Fall die Zeit von sechs Stunden. Nach diesem Zeitpunkt verschlechtert sich der Zustand der Tiere erfahrungsgemäß. Sank allerdings der Blutdruck schon vorher unter einen Wert von 100 mmHg, wurde das Experiment sofort gestoppt.

3.4 Volumenmessung des gesammelten Nephronfiltrates

Die Volumenmessung des gesammelten Filtrates erfolgte in einer mit Paraffinöl gefüllten Kapillare mit konstantem und bekanntem inneren Durchmesser (Microcaps, Drummond Scientific). Aus den Sammelkapillaren wird die Flüssigkeit direkt in die Meßkapillare transferiert. Es ergibt sich so eine Flüssigkeitssäule zwischen zwei Ölsäulen. Die Länge dieser Flüssigkeitssäule wird unter dem Mikroskop gemessen. Aus der Länge der Säule und dem bekannten Radius läßt sich das Volumen berechnen ($V = r^2 \cdot \pi \cdot h$).



BLOCK-BLOCK

Abb. 2: Experimentelle Anordnung zur proximalen und distalen Blockierung der Henle'schen Schleife und zur gleichzeitigen proximalen Filtratsammlung.

Fläche mit Punkten: Gefärbtes Paraffinöl

Schwarze Fläche : Hochvisköser Silikonölblock

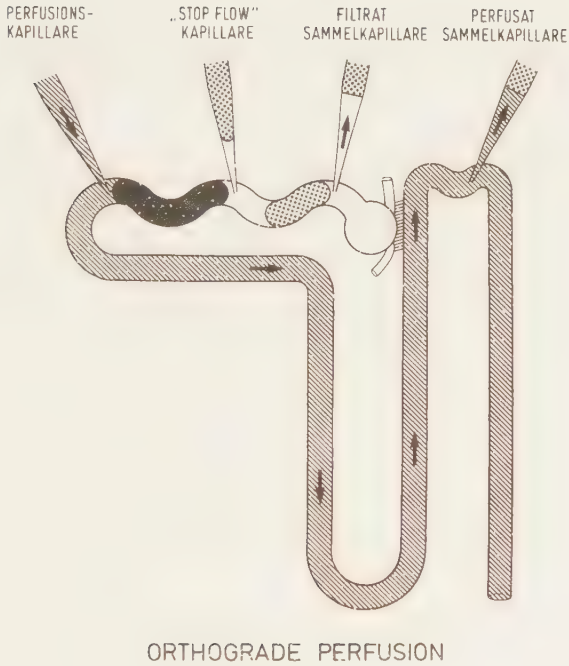


Abb. 3: Experimentelle Anordnung zur orthograden Perfusion der Henle'schen Schleife und zur gleichzeitigen frühproximalen Filtratsammlung (Feedback II).

Fläche mit Punkten: Gefärbtes Paraffinöl

Schwarze Fläche: Hochvisköser Silikonölblock

Schraffierte Fläche: Perfusat

3.5 Statistische Methoden

Zum Vergleich zweier Ergebnisgruppen wurde Students t-Test verwendet. Ist dessen wichtigste Voraussetzung, nämlich normalverteilte Stichproben, zweifelhaft oder nicht erfüllt, wird nach dem Wilcoxon-Test für zwei Stichproben verfahren. Vermutete Extremwerte wurden mit Hilfe der standardisierten Extremabweichung c_e auf ihre Signifikanzwahrscheinlichkeit geprüft und im gegebenen Fall ausgeschlossen. Die Anwendung dieser Manipulation wird in jedem Fall bei den entsprechenden Ergebnissen vermerkt. Die Analyse von Wertepaaren, die an demselben Tubulus gemessen wurden und verglichen werden sollten, erfolgte nach dem t-Paar-Test. Als Schranke, die in allen Fällen erreicht oder unterschritten werden muß, um eine signifikante Aussage zu gestatten, wurde $2 p \leq 0.05$ gewählt.

4 Ergebnisse

4.1 Urinvolumen

Mit Ausnahme der Ratte Nr. 1 (Körpergewicht 201 g) des 75 min Ischämie Modells, Versuchsreihe orthograde Perfusion, schieden alle experimentierten Nieren genügend Urin aus, um eine hinreichend genaue Analyse sowohl des Urinvolumens als auch der Inulinkonzentration vorzunehmen. Mit $2.02 \pm 0.72 \mu\text{l}/\text{min} \cdot 100 \text{ g KG}$ liegen die Kontrolltiere bei normalen antidiuretischen Werten. Das Urinvolumen ist mit $1.20 \pm 0.27 \mu\text{l}$ (nach HgCl_2 -Vergiftung) und mit $1.26 \pm 0.29 \mu\text{l}/\text{min} \cdot 100 \text{ g KG}$ beim Methämoglobinmodell in beiden Fällen signifikant herabgesetzt. Uranylnitrat- und Ischämie-geschädigte Nieren zeigen im Urinvolumen keine statistisch faßbaren Abweichungen von den Kontrollwerten. Die Volumina sind bei 45 min Ischämie $2.64 \pm 3.01 \mu\text{l}$, bei 75 min Ischämie $2.36 \pm 1.59 \mu\text{l}$ und bei Uranylnitrat $1.69 \pm 0.60 \mu\text{l}$. Ischämie produziert eine außerordentliche Streuung der Werte, so daß beim 45 min-Modell der höchste Wert $6.82 \mu\text{l}/\text{min} \cdot 100 \text{ g KG}$ und der niedrigste $0.42 \mu\text{l}/\text{min} \cdot 100 \text{ g KG}$ betragen. Für das 75 min-Modell sind diese Grenzwerte $4.92 \mu\text{l}$ und $0.66 \mu\text{l}$ (Abb. 4).

4.2 Urin: Plasma-Konzentrationsverhältnis des Polyfruktosans

Das Verhältnis der Polyfruktosankonzentration im Urin zu der Polyfruktosankonzentration im Plasma (U/P Polyf.) beträgt bei den Kontrolltieren 237 ± 112 . U/P Polyfruktosan dient als Maß für die H_2O -Resorption. Je höher der Wert liegt, desto effektiver ist die H_2O -Resorption. Der Kontrollwert stimmt gut mit den Messungen anderer Autoren überein (Tanner et al. 1973; Daugherty et al. 1974). Bei den Ischämie Modellen ist U/P Polyfruktosan vermindert: Bei 45 min auf 27 ± 15 , $2p = 0.01$; bei 75 min auf 10 ± 7 , $2p < 0.001$. Dies sind nur 11,39% bzw. 4,22% des Kontrollwertes.

statistisch faßbaren Unterschiede: Mannitol-Mannitol: $2 p > 0.4$; Ringer-Ringer: $2 p > 0.05$.

4.6 Frühproximale Flußraten bei orthograder Perfusion der Henle'schen Schleife

Die Einzelergebnisse sind in Abbildung 9 dargestellt. Die statistische Auswertung ist in den Tabellen 6 und 7 enthalten. Für die FPFR bei distalem und proximalem Block wird künftig auch die Kurzform "Blockwert" gebraucht. Für die FPFRs bei Ringer- bzw. Furosemid-Perfusion orthograd durch die Henle'sche Schleife werden auch "Ringerwert" und "Furosemidwert" gebraucht. Die Angaben erfolgen in ml pro Minute und 100 g Körpergewicht. Grafik und Zahlen zeigen klar, daß sowohl bei Kontrollnephronen als auch bei sämtlichen verschieden geschädigten Nephronen die Ringer-Perfusion des Macula densa-Segments nach dessen distaler und proximaler Blockierung die FPFR signifikant herabsetzt. Ebenso eindeutig erhöht die nachfolgende Furosemid-Perfusion die FPFR wieder. Ein Vergleich der "Blockwerte" mit den "Furosemidwerten" zeigt die Tendenz der letzteren zu geringeren Flußraten; allerdings wird nur bei ischämisch geschädigten und bei Uranylratrat-vergifteten Nephronen die gesetzte Signifikanzschranke erreicht oder unterschritten.

Die weitere Analyse der Daten legt einen Vergleich der Block-, Ringer- und Furosemidwerte jeweils zwischen Kontrolle und Schädigungsmodell nahe. Tabelle 7 zeigt diese Ergebnisse. Beide Ischämiezeiten führen dabei zu keiner signifikanten Veränderung der frühproximalen Flußraten unter den genannten Bedingungen. Bei allen übrigen Modellen mit Ausnahme des Ringerwertes bei Uranylratratvergiftung sind die FPFRs bei proximalem und distalem Block, bei Ringer- und Furosemid-Perfusion im Vergleich zur Kontrolle signifikant erniedrigt.

Eine Berechnung der absoluten und prozentualen Differenzen der FPFR bei verschiedenen Perfusionsbedingungen und ihr

HgCl₂-Vergiftung (179 ± 62) und Uranylnitratvergiftung (199 ± 72) verursachen keine signifikante Veränderung des U/P-Wertes, obwohl dieser auf 75,52% von Kontrolle bei HgCl₂ und auf 83,97% bei Uranylnitrat gefallen ist. Die mit Methämoglobin behandelten Tiere zeigen dagegen eine signifikante Verminderung von U/P Polyfruktosan (85 ± 25 , $2p < 0.02$) auf 35,86% des Kontrollwertes (Abb. 5).

4.3 Glomeruläre Filtrationsrate

Der Kontrollwert 0.414 ± 0.06 ml/min und 100 g Körpergewicht (KG) stimmt mit der großen Anzahl von Messungen anderer Autoren überein (Tanner et al. 1973; Daugherty et al. 1974; Barenberg et al. 1968; Flamenbaum et al. 1972). Alle Schädigungsarten erniedrigten die als Polyfruktosan-Clearance gemessene glomeruläre Filtrationsrate auf signifikante Weise. Nach 75 min Ischämie ist die Clearance mit 0.036 ml/min·100 g KG am stärksten eingeschränkt. Nach 45 min ist noch eine Polyfruktosan-Clearance von 0.059 ml/min·100 g KG vorhanden. Beide Ergebnisse sind mit $2p < 0.001$ signifikant niedriger als der Kontrollwert. Methämoglobin setzt mit 0.102 ml ± 0.029 /min·100 g KG der Clearance auf 24,64% des Kontrollwertes herab. Mit $2p < 0.001$ ist dies hochsignifikant. Nach HgCl₂-Vergiftung wurde 0.201 ± 0.06 ml/min·100 g KG als Clearance gemessen. Das sind 48,55% von Kontrolle; auch dies mit $2p < 0.001$ ein signifikanter Abfall. Das Uranylnitratmodell zeigt mit 0.293 ± 0.008 ml/min·100 g KG die geringste Filtrateinschränkung. Die Abweichung von 29,23% ist signifikant ($2p < 0.01$) (Abb. 6).

4.4 Intratubulärer Druck

Die Ergebnisse sind in Abbildung 7 dargestellt. Die Druckmessungen wurden sowohl bei Ratten der Gruppe "Orthograde Perfusion" als auch bei Tieren der Gruppe "Retrograde Per-

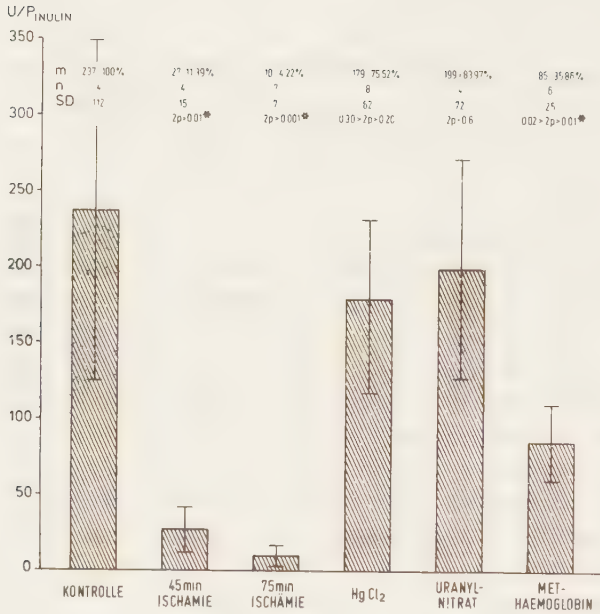


Abb. 5: Urin/Plasma-Konzentrationsverhältnis des Polyfruktosans (Inulin).

Mittelwert (m): Schraffierte Säulen

Standardabweichung (SD): Senkrechte Gerade zwischen kleinen waagerechten Strichen

Anzahl der Versuche = n

*Signifikanter Unterschied zu Kontrollwerten $2p < 0.05$

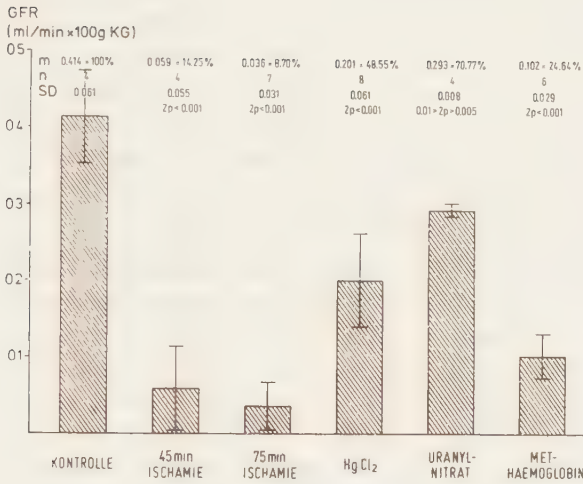


Abb. 6: Glomeruläre Filtrationsrate der linken Niere in $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{ g KG}^{-1}$.

Mittelwert (m): Schraffierte Säulen

Standardabweichung (SD): Senkrechte Gerade zwischen kurzen waagerechten Strichen

Anzahl der Versuche = n

Die glomerulären Filtrationsraten aller Schädigungsmodelle sind signifikant kleiner als Kontrollwerte $2 p < 0.05$.

fusion" ausgeführt. Der Kontrollwert von 12.7 ± 1.3 mmHg deckt sich mit bereits veröffentlichten Werten vieler anderer Autoren (Wirz 1955; Gottschalk und Mylle 1957; Daugherty et al. 1974; Brenner et al. 1971; Allison et al. 1972, Übersicht). Problematisch erscheinen die Daten der beiden Ischämie Modelle. Hierbei wurden intratubuläre Drucke gemessen (5 bei 45 min, 3 bei 75 min), die von der Restpopulation deutlich nach oben abweichen. Zwei Möglichkeiten der statistischen Bearbeitung stehen offen:

1. Man prüft sukzessiv, beim höchsten Wert angefangen, ob es sich bei den angeführten Daten um Extremabweichungen handelt. Dies ist sowohl für die 45 min-Werte der Fall (38 mmHg $\alpha < 0.025$; 35 mmHg $\alpha = 0.01$; 30 mmHg $\alpha = 0.025$; 28 mmHg $\alpha = 0.005$; 25 mmHg $\alpha < 0.005$), als auch für die 75 min-Werte (48 mmHg $\alpha < 0.025$; 38 mmHg $\alpha < 0.05$; 35 mmHg $\alpha = 0.01$). Man darf die Extremwerte also ausschließen und die Restpopulation mit der Kontrolle vergleichen. Die alpha-Signifikanzen lassen erkennen, daß es sich um normalerweise sehr seltene Extremwerte handelt. Ihre Einbeziehung würde zu einer Verzerrung von wahren Mittelwert und wahrer Standardabweichung führen. Für das 75 min-Modell ist diese Manipulation gleichgültig. Mit und ohne Extremwerte ergibt sich eine signifikante Druckerhöhung, jeweils mit $2p < 0.001$. Folgende Werte wurden berechnet: Mit Extremwerten 20.8 ± 8.5 , ohne die drei Extremwerte 17.9 ± 3.7 mmHg.

Anders verhält es sich bei den Daten der 45 min-Ischämien. Mit Extremwerten ergibt sich eine signifikante Erhöhung gegenüber Kontrolle, ohne Extremwerte läßt sich kein Unterschied feststellen. Im ersten Fall ergibt sich ein intratubulärer Druck von 15.7 ± 6.9 mmHg ($2p = 0.0025$), im zweiten Fall von 13.1 ± 2.1 NS. Vier der Ex-

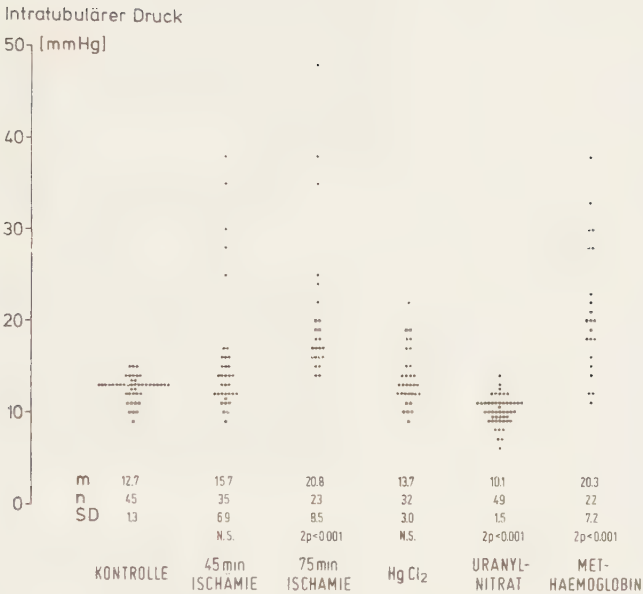


Abb. 7: Der proximal gemessene intratubuläre Druck in mm Hg.

Jeder Punkt repräsentiert die Messung in einem Tubulus.

Mittelwert = m

Standardabweichung = SD

Anzahl der Versuche = n

N.S.: Kein signifikanter Unterschied zu Kontrollwerten

2 p < 0.05: Signifikanter Unterschied zu Kontrollwerten

tremwerte wurden an einem Tier gemessen, das nur diese hohen intratubulären Drucke hatte. Der Verdacht einer vollkommen verschiedenen Population liegt nahe. Ist dies der Fall, dann müssen diese Werte ausgeschlossen werden, wenngleich das fragliche Experiment von keinen besonderen, abweichenden Umständen begleitet war.

2. Es ist zweifelhaft, ob es sich um normalverteilte Daten handelt. Die wichtigste Voraussetzung für Students-t-Test ist somit ebenfalls zweifelhaft. Es sollte daher ein Signifikanztest benutzt werden, der ohne die Voraussetzung einer normalverteilten Population auskommt. Es bietet sich der Wilcoxon-Test an. Für den intratubulären Druck nach 45 min Ischämie läßt sich damit kein signifikanter Unterschied zur Kontrolle festhalten. Nach 75 min Ischämie ergibt auch dieser Test einen signifikant erhöhten intratubulären Druck.

An den drei anderen Schädigungsmodellen wurden folgende Werte gemessen: Bei Sublimatvergiftung ändert sich der Druck nicht: 13.7 ± 3.0 NS. Uranyl nitrat bewirkt erniedrigten intratubulären Druck: 10.1 ± 1.5 ; $2 p < 0.001$. Methämoglobin erhöht den intratubulären Druck: 20.3 ± 7.2 ; $2 p < 0.001$. Alle Angaben sind in mmHg gemacht.

4.5 Frühproximale Flußraten bei orthograder Perfusion der Henle'schen Schleife

Die Einzelergebnisse sind in Abbildung 8 dargestellt. Die Daten der statistischen Auswertung zeigen Tabellen 4 und 5. Die frühproximalen Flußraten werden in nl/min und 100 g KG angegeben. In Kontrolltieren beträgt die frühproximale Flußrate (FPFR) bei retrograder Ringer-Perfusion 7.34 ± 2.37 nl. Bei Mannitol-Perfusion ist die FPFR mit 12.21 ± 3.34 nl signifikant erhöht ($2 p < 0.001$). Der Anstieg beträgt 72.9%. Beide Ischämiemodelle ergeben mit 5.95 ± 57 nl (45 min) und 3.46 ± 2.50 nl (75 min) bei Ringer-Perfusion

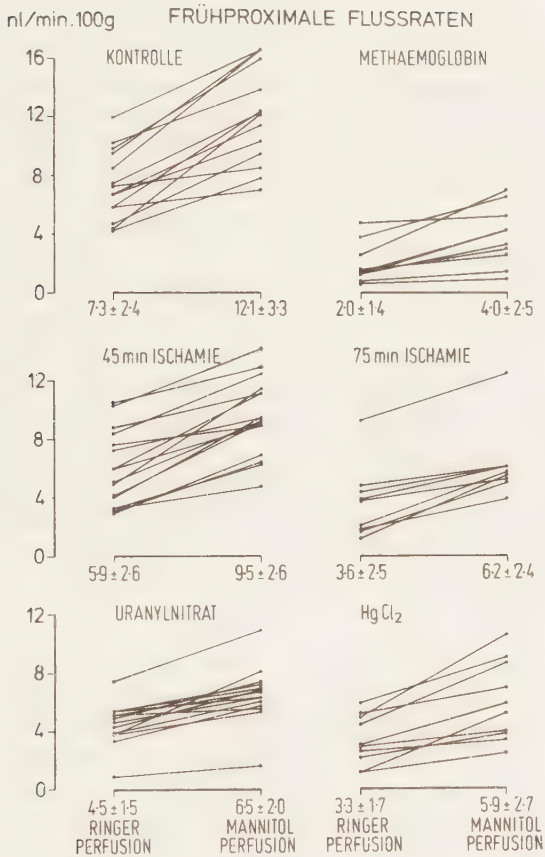


Abb. 8: Die frühproximalen Flußraten bei retrograder Ringer-Perfusion und retrograder Mannitol-Perfusion der Henle'schen Schleife. Jeder Punkt repräsentiert die Messung an einem Tubulus. Die Geraden verbinden die Meßwerte eines Tubulus bei unterschiedlichen Perfusionsbedingungen. Die Zahlen geben Mittelwert und Standardabweichung der darüber graphisch aufgetragenen Einzelwerte an.

und mit 9.52 ± 2.59 nl (45 min) und 6.22 ± 2.44 nl (75 min) ebenfalls eine signifikante Erhöhung (in beiden Fällen $2 p < 0.001$). Die FPFR steigt einmal (45 min) um 74%, das andere Mal um 117% (75 min). Bei Wechsel von Ringer-Perfusion auf Mannitol-Perfusion steigt die FPFR in HgCl_2 -vergifteten Tieren von 3.31 ± 1.69 nl auf 5.92 ± 2.73 nl, in Uranyl-nitrat-vergifteten Tieren von 4.46 ± 1.48 nl auf 6.46 ± 1.99 nl. Beide Male ist die Differenz signifikant, $2 p < 0.001$. Das entsprechende Wertepaar des Methämoglobinmodells beträgt 1.95 ± 1.35 nl und 4.03 ± 2.46 nl. Auch hier ist der Unterschied mit $2 p < 0.01$ signifikant. In allen Fällen ergibt sich also bei retrograder Mannitol-Perfusion des Macula densa-Segments eine erhöhte FPFR verglichen mit dem Wert bei Ringer-Perfusion. Dabei spielt die Sequenz der Perfusion keine Rolle. Die Differenz der FPFR bei Sequenz Mannitol-Ringerlösung wurden mit der Differenz der FPFR bei der Sequenz Ringer-Mannitol statistisch verglichen. Weder in den Schädigungsmodellen noch in der Kontrolle ließ sich ein Unterschied zeigen. $2 p$ ist in allen Fällen größer als 0.05.

Die frühproximalen Stromstärken sind bei Mannitol-Perfusion des Macula densa-Segments in allen geschädigten Nieren niedriger als in den Kontrollnieren. Die gleiche Aussage gilt für die frühproximalen Stromstärken bei Ringer-Perfusion des Macula densa-Segments und die absoluten Differenzen der FPFR bei Ringer- und Mannitol-Perfusion. Lediglich nach 45 min Ischämie läßt sich weder in der FPFR bei Ringer-Perfusion noch in der absoluten Differenz eine signifikante Erniedrigung feststellen. Der prozentuale Anstieg der FPFR bei Wechsel von Ringer- auf Mannitol-Perfusion ist dagegen in geschädigten und in Kontrollnephronen gleich.

Die FPFRs bei Perfusionssequenz Mannitol-Mannitol wurden sowohl an Kontrolltieren als auch an geschädigten Tieren zusammen zehnmal gemessen, desgleichen die FPFR bei der Sequenz Ringer-Ringer elfmal. Hierbei ergeben sich zwischen der ersten und zweiten Sammlung bei gleichem Perfusat keine

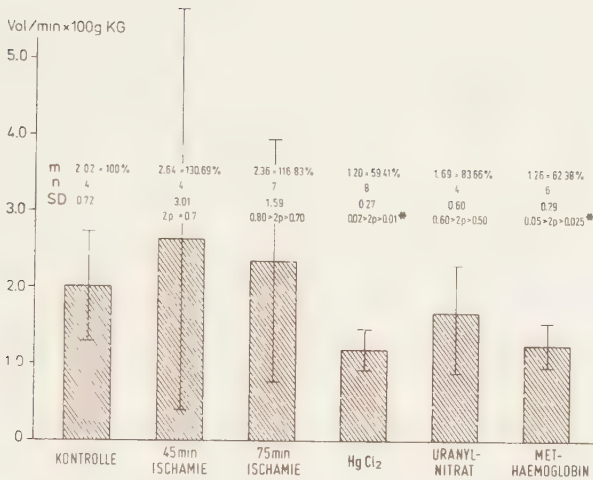


Abb. 4: Urinvolumen in $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{ g KG}^{-1}$.

Mittelwerte (m): Schraffierte Säulen

Standardabweichung (SD): Senkrechte Gerade zwischen kleinen waagerechten Strichen

Anzahl der Versuche = n

*Signifikanter Unterschied zu Kontrollwerten $2 p < 0.05$

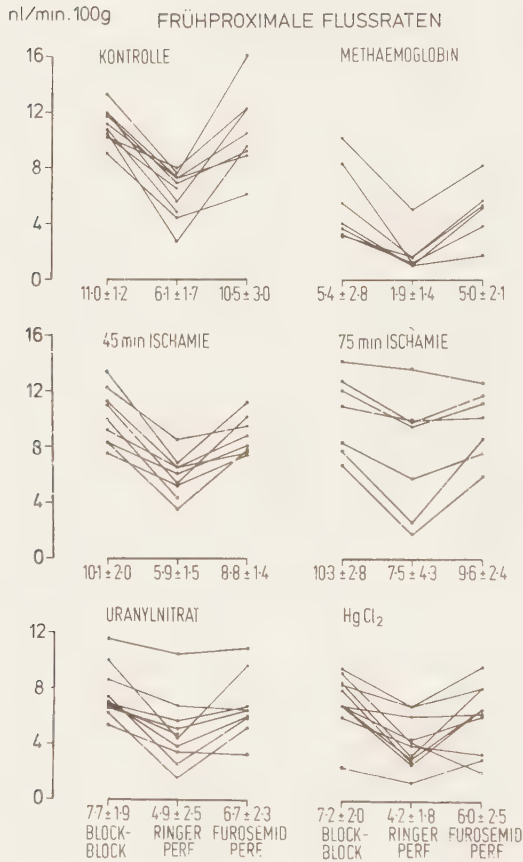


Abb. 9: Die frühproximalen Flußraten bei distaler und proximaler Blockierung der Henle'schen Schleife und bei orthograder Ringer- und Furosemid-Perfusion der Henle'schen Schleife. Die durch Geraden verbundenen Punkte stellen die Meßwerte eines Tubulus bei unterschiedlichen Bedingungen dar. Die Zahlen geben Mittelwerte und Standardabweichungen der darüber graphisch aufgetragenen Einzelwerte an.

Vergleich sind nicht sinnvoll. Die NaCl-Konzentrationen am entscheidenden Macula densa-Segment sind, da es sich um orthograde Perfusion handelt, ungewiß; zudem kommt durch Furosemid eine pharmakologische Wirkung ins Spiel. Aus veränderten Anstiegen oder Abnahmen ließen sich also schwerlich relevante Schlüsse ziehen.

Tabelle 4 Die frühproximalen Flußraten (FPFR) bei Ringerperfusion und Mannitolperfusion der Henleschen Schleife: Mittelwerte und Standardabweichungen, absolute und relative Differenzen, die Signifikanz des Unterschiedes.

	Kontrolle	45' Ischämie	75' Ischämie	HgCl ₂	UranylNitrat	Methämoglobin
FPFR bei Ringerperfusion der Henleschen Schleife nl/min und 100g Körperg.	7,34 ± 2,37	5,95 ± 2,57	3,64 ± 2,50	3,31 ± 1,69	4,46 ± 1,48	1,95 ± 1,35
FPFR bei Mannitolperfusion der Henleschen Schleife nl/min und 100g Körperg.	12,21 ± 3,34	9,52 ± 2,59	6,22 ± 2,44	5,92 ± 2,73	6,46 ± 1,99	4,03 ± 2,46
Die absolute Differenz der FPFR bei Ringer- und Mannitolperfusion nl/min und 100g Körperg.	4,86 ± 2,16	3,57 ± 1,47	2,58 ± 1,09	2,60 ± 1,62	1,97 ± 1,05	2,08 ± 1,87
Die Differenz der FPFR ausgedrückt in Prozent der FPFR bei Ringerperfusion	72,9 +43,5	73,8 +44,2	117,0 +115,2	99,3 +101,1	64,2 +50,8	113,2 +85,8
Signifikanz der Differenzen im t-Paar Test	2p kleiner 0,001	2p kleiner 0,001	2p kleiner 0,001	2p kleiner 0,001	2p kleiner 0,001	2p kleiner 0,01
Anzahl der Tubuli	14	16	9	10	14	10
Anzahl der Tiere	8	8	5	4	4	3

Tabelle 5 Die Signifikanz des Unterschiedes zwischen der frühproximalen Flußrate (FPFR) in Kontrollnieren und den frühproximalen Flußraten in geschädigten Nieren: 1.FPFR bei Mannitolperfusion der Henleschen Schleife. 2.FPFR bei Ringerperfusion der Henleschen Schleife. 3.Die absolute Differenz der FPFR bei Mannitol- und Ringerperfusion. 4.Die prozentuale Differenz der FPFR bei Mannitol- und Ringerperfusion.

Schädigungsart	Signifikanz des Unterschiedes der FPFR bei Mannitolperfusion	Signifikanz des Unterschiedes der FPFR bei Ringerperfusion	Signifikanz des Unterschiedes der absoluten Differenzen FPFR Mannitol-FPFR Ringer	Signifikanz des Unterschiedes der prozentualen Differenz FPFR Mannitol-FPFR Ringer
	Kontrolle	Kontrolle	Kontrolle	Kontrolle
45' Ischämie	2p kleiner 0,02	2p größer 0,2 NS	2p größer 0,05 NS	2p größer 0,95 NS
75' Ischämie	2p kleiner 0,001	2p kleiner 0,005	2p kleiner 0,01	2p größer 0,2 NS
HgCl ₂	2p kleiner 0,001	2p kleiner 0,001	2p kleiner 0,02	2p größer 0,3 NS
Uranylinitrat	2p kleiner 0,001	2p kleiner 0,001	2p kleiner 0,001	2p größer 0,6 NS
Methämoglobin	2p kleiner 0,001	2p kleiner 0,001	2p kleiner 0,005	2p größer 0,1 NS

NS=Nicht signifikant

Tabelle 6 Die frühproximalen Flußraten bei proximaler und distaler Blockierung der Henleschen Schleife, bei Ringerperfusion und bei Furosemidperfusion der Henleschen Schleife: Mittelwerte und Standardabweichungen, die Signifikanz der Differenzen

	Kontrolle	45' Ischämie	75' Ischämie	HgCl ₂	Uranyl nitrat	Methämoglobin
FPFR bei proximaler und distaler Blockierung der Henleschen Schleife nl/min und 100g Körperg.	11,03 ± 1,19	10,10 ± 1,97	10,33 ± 2,82	7,21 ± 1,96	7,72 ± 1,86	5,40 ± 2,30
FPFR bei Ringerperfusion der Henleschen Schleife nl/min und 100g Körperg.	6,10 ± 1,68	5,88 ± 1,47	7,52 ± 4,30	4,16 ± 1,80	4,94 ± 2,48	1,86 ± 1,42
FPFR bei Furosemidperf. der Henleschen Schleife nl/min und 100g Körperg.	10,45 ± 2,97	8,79 ± 1,35	9,65 ± 2,38	6,01 ± 2,46	6,74 ± 2,29	4,95 ± 2,13
Signifikanz der Differenz zwischen FPFR bei Blockierung und FPFR bei Ringerperf.	2p kleiner 0,001	2p kleiner 0,001	2p kleiner 0,005	2p kleiner 0,001	2p kleiner 0,001	2p kleiner 0,005
Signifikanz der Differenz zwischen FPFR bei Ringerperf. und FPFR bei Furosemidperf.	2p kleiner 0,005	2p kleiner 0,001	2p kleiner 0,05	2p kleiner 0,025	2p kleiner 0,01	2p kleiner 0,005
Signifikanz der Differenz zwischen FPFR bei Blockierung und FPFR bei Furosemidperf.	2p größer 0,7 NS	2p = 0,005	2p kleiner 0,05	2p größer 0,05 NS	2p kleiner 0,005	2p größer 0,2 NS
Anzahl der Tubuli	10	9	7	11	10	7
Anzahl der Tiere	5	4	3	4	3	3

Tabelle 7

Die Signifikanz des Unterschiedes zwischen der frühproximalen Flußrate in Kontrollnieren und den frühproximalen Flußraten (FPFR) in geschädigten Nieren: 1.FPFR bei proximalem und distalem Block. 2.FPFR bei Ringerperfusion der Henleschen Schleife. 3.FPFR bei Furosemid-perfusion der Henleschen Schleife.

Schädigungsart	Signifikanz des Unterschiedes der FPFR bei Blockierung der Henleschen Schleife	Signifikanz des Unterschiedes der FPFR bei Ringerperfusion der Henleschen Schleife	Signifikanz des Unterschiedes der FPFR bei Furosemidperfusion der Henleschen Schleife
	Kontrolle	Kontrolle	Kontrolle
45' Ischämie	2p größer 0,2 NS	2p größer 0,7 NS	2p größer 0,1 NS
75' Ischämie	2p größer 0,4 NS	2p größer 0,3 NS	2p größer 0,5 NS
HgCl ₂	2p kleiner 0,001	2p kleiner 0,02	2p kleiner 0,005
Uranyl nitrat	2p kleiner 0,001	2p größer 0,2 NS	2p kleiner 0,01
Methämoglobin	2p kleiner 0,001	2p kleiner 0,001	2p kleiner 0,005

NS=Nicht signifikant

5 Diskussion

5.1 Tubulo-glomerulärer Feedback in geschädigten Nephronen

5.1.1 Nachweis des tubulo-glomerulären Feedbacks in dem normal funktionierenden Nephron

Der aufsteigende Schenkel der Henle'schen Schleife steht mit dem glomerulären Gefäßpol desselben Nephrons in engem Kontakt. Die Tubuluszellen an der Kontaktfläche zeigen sowohl mikroskopisch als auch in ihrer Ultrastruktur deutliche Unterschiede zu den Epithelien vom aufsteigenden Schleifenschenkel und anschließendem distalem Tubulus. Die Mitochondrien sind kleiner, weniger zahlreich und gleichmäßig über das Cytoplasma verteilt (Hatt 1967; Rouiller und Orci 1971). Das Fehlen von peritubulären Kapillaren und Lymphgefäßen weist auf eine nur geringe Resorptionskapazität hin (Bucher und Riedel 1965). Seiner dichten Zellanordnung wegen wurde dieser Teil des Tubulusepithels Macula densa genannt (Goormaghtigh 1932).

An der Kontaktfläche der Macula densa mit der afferenten Arteriole wird die Media dieses Gefäßes von Myoepitheloidzellen gebildet. Sie ersetzen die normalerweise in der Media von Arteriolen vorhandenen glatten Muskelzellen. Die Charakteristika der Myoepitheloidzellen sind Myofilamente und Granula, die auf endokrine Aktivität hinweisen (Bucher und Riedel 1965; Hatt 1967; Rouiller und Orci 1971). Die Myofilamente könnten eine aktive Veränderung des Arteriolendurchmessers und damit ihres Strömungswiderstandes herbeiführen, während eine eventuelle endokrine Regulation von Spannung und Länge der Myofilamente durch die in derselben Zelle vorhandenen Granula auf schnellem Wege bewältigt werden könnte.

Der dreieckige Raum zwischen Macula densa, afferenter und efferenter Arteriole wird von sogenannten Lacis-Zellen eingenommen. Sie scheinen mit den mesangialen Zellen des Glomerulums identisch zu sein (Barajas und Latta 1963). Der ge-

samte Zellkomplex bestehend aus Macula densa, Myoepitheloidzellen und Lacis-Zellen wurde von Goormaghtigh 1932 "juxtaglomerulärer Apparat" genannt.

Durch den engen räumlichen Kontakt zwischen Tubulus und Arteriole ist eine gegenseitige Beeinflussung durch Diffusion wirksamer Moleküle möglich. Darüber hinaus scheint eine gegenseitige Beeinflussung auf nervösem Wege denkbar, da Muller und Barajas (1972 und 1973) zwischen Macula densa und angrenzenden Arteriolen sowohl noradrenerge als auch cholinerge Nervenfasern nachwiesen.

Von der Morphologie her erscheint somit eine Beeinflussung der Arteriolen durch tubuläre Faktoren oder umgekehrt durchaus möglich zu sein. Als erster sprach Goormaghtigh diese Vermutung aus, daß sich nämlich Filtration und Resorption eines Nephrons mittels des juxtaglomerulären Apparates gegenseitig beeinflussen könnten (Goormaghtigh 1932 und 1973). Andere Autoren erkannten ebenfalls - wiederum auf Grund morphologischer Untersuchungen -, daß durch den juxtaglomerulären Apparat eine Regulation der Filtration durch Faktoren in der Tubulusflüssigkeit möglich sein könnte (McManus 1947; Schloss 1946).

Guyton et al. (1964) vermuteten einen Zusammenhang zwischen der wohlbekannten Autoregulation der Nierendurchblutung und dem juxtaglomerulären Apparat. Physikalische oder chemische Veränderungen der Tubulusflüssigkeit im Macula densa-Segment sollten in Abhängigkeit vom Blutdruck den Widerstand der afferenten Arteriolen regulieren. Dies sollte dann zu einer Autoregulation von Durchblutung und Filtration führen. Als mögliche Faktoren gaben die Autoren an: NaCl, den intratubulären Druck, Sulfat, Harnsäure, die Osmolarität, und Harnstoff. In einer Computer-Simulation fiel der Osmolarität als regulierndem Faktor die größte Wahrscheinlichkeit zu.

In den ersten experimentellen Untersuchungen über die Funktion des juxtaglomerulären Apparates (Thurau und Schnermann 1965) konnte die Osmolalitätshypothese widerlegt werden und NaCl als regulierender Faktor wahrscheinlich gemacht werden. Die Autoren perfundierten die Henle'sche Schleife und damit die Macula densa retrograd mit 300 mmolarer und 150 mmolarer NaCl-Lösung und mit NaBr-Lösung gleicher Osmolaritäten. Beide Manipulationen führten durch starke Reduzierung der Filtration des gleichen Nephrons zu einem Kollaps des proximalen Tubulus. Mannitol oder Cholinchlorid der gleichen Osmolarität als Perfusate lösten dagegen keine derartige Reaktion aus. In der gleichen experimentellen Anordnung konnte dagegen bei uninephrektomierten und salzreich ernährten Tieren mit keinem der angegebenen Perfusate ein Kollaps des proximalen Tubulus erreicht werden. Uninephrektomie und salzreiche Diät aber führen nach der angegebenen Zeit von drei Wochen zu starker Reninverarmung im juxtaglomerulären Apparat. Renin ist im juxtaglomerulären Apparat normalerweise in hoher Aktivität nachweisbar. Dieser Befund an nephrektomierten und salzreich ernährten Ratten war somit der erste Hinweis für eine Beteiligung des Renin-Angiotensin-Systems im juxtaglomerulären Apparat an der Autoregulation der Nierendurchblutung (Thurau und Schnermann 1965).

Die Ergebnisse wurden von den Autoren Thurau und Schnermann in folgender Weise interpretiert: Erhöhter Blutdruck bedingt bei zunächst gleichem arteriolärem Widerstand erhöhten intrakapillären Druck und/oder erhöhten Plasmadurchfluß im Glomerulum. Beides bewirkt eine Steigerung der Filtration, welche wiederum zu einem erhöhten NaCl-Load im Tubulus führt. Der juxtaglomeruläre Apparat ist durch die Zellen der Macula densa in der Lage, dieses erhöhte Load zu erkennen. Durch vermehrte Reninfreisetzung und anschließende Angiotensin II-Bildung wird eine dosierte afferente Vasokonstriktion ausge-

löst. Durchblutung und Filtrat werden dadurch wieder auf ursprüngliche Werte gesenkt. Über den juxtaglomerulären Apparat (JGA) wäre das Nephron also in der Lage, ohne eine Resorptionssteigerung Salz- und Wasserverluste bei einer Blutdrucksteigerung zu vermeiden. Denn trotz des erhöhten Blutdruckes bleibt die Glomerulumdurchblutung und damit auch die Filtrationsrate gleich. Der JGA scheint somit der Ort eines wesentlichen Mechanismus zu sein, der den Organismus vor Salz- und Wasserverlust schützt. Es ist anzunehmen, daß ein solcher Rückkopplungsmechanismus in seiner Sensitivität vom Wasservolumen und vom NaCl-Bestand des gesamten Organismus abhängig sein muß. NaCl-reiche Ernährung macht Salzkonservierung überflüssig; NaCl-Defizit erfordert erhöhte Ansprechbarkeit des Mechanismus. Beides ist experimentell abgesichert (Thurau und Schnermann 1965; Dev et al. 1974; Thurau et al. 1972; Maddox et al. 1974; Blantz et al. 1972).

Somit werden auch die beiden Hauptargumente von Guyton und Mitarbeitern (1964) gegen die NaCl-Konzentration als regulierendem Faktor hinfällig. Die Argumente lauten: 1. Bei salzreicher Kost ist die Nierendurchblutung hoch trotz hohem NaCl-Loads in den Tubuli. Wenn NaCl der regulierende Faktor wäre, müßte diese Situation zu einer Konstriktion der afferenten Arteriole führen. 2. Bei Salzverarmung des Organismus ist das NaCl-Load niedrig und die Nierendurchblutung ist herabgesetzt. Das Gegenteil müßte bei NaCl-empfindlicher Macula densa der Fall sein. Diese vermeintlichen Widersprüche lassen sich leicht durch die veränderte Sensitivität des Rückkopplungsmechanismus bei unterschiedlicher NaCl-Belastung des Organismus erklären.

Eine wichtige Frage im Rahmen der juxtaglomerulären Feedback-Theorie ist der Mechanismus, durch den die Macula densa ein verändertes NaCl-Load erkennen kann. Durch Mikropunktionsversuche ließen sich erste Erkenntnisse darüber gewinnen. In diesen Versuchen wurde die Henle'sche Schleife vom spätpro-

ximalen Tubulus aus mit isotoner NaCl- oder Ringerlösung perfundiert. Gleichzeitig wurde die fröhdistale NaCl-Konzentration gemessen. Es ergab sich dabei, daß mit steigender Perfusionsrate die fröhdistale NaCl-Konzentration steigt (Cortney et al. 1966; Schnermann et al. 1970; Morgan und Berliner 1969). Ein verändertes NaCl-Load würde somit in Konzentrationsänderungen transformiert. Die Extrapolation von hohen distalen NaCl-Konzentrationen auf hohe Werte an der Macula densa ist indes fraglich. Zwischen Punktionsort und Macula densa liegen etwa 0,1 - 0,5 mm resorbierenden Tubulusepithels. Bei niedrigen und normalen Flußraten reicht dies aus, um die NaCl-Konzentration in der Tubulusflüssigkeit zu verändern.

Das Prinzip aller weiteren Mikropunktionsversuche zur Klärung des tubuloglomerulären Rückkopplungsmechanismus besteht in der Durchtrennung dieses Regelkreises, so daß Art und Übertragung der Information einerseits und die Regelgröße andererseits unabhängig voneinander untersucht werden können. Im Experiment erreicht man dies durch die Injektion eines hochviskösen Öles in den mittleren Teil des proximalen Tubulus. Die Regelgröße Filtrat kann so dem Fühler Macula densa keinerlei Information mehr übermitteln. In dieser Situation kann man drei verschiedene Experimente ausführen, um die tubulo-glomeruläre Rückkopplung zu untersuchen: 1. Der Reiz an der Macula densa wird beliebig verändert und die glomeruläre Reaktion darauf gemessen. 2. Bei konstantem Reiz an der Macula densa wird der Systemblutdruck verändert und die glomeruläre Reaktion darauf gemessen. 3. Die unter 1. und 2. angegebenen Möglichkeiten werden kombiniert.

Die einfachsten Experimente zum ersten Prinzip bestehen in der proximalen und distalen Messung des Nephronfiltrates am gleichen Tubulus. Da bei der proximalen Messung der Filtratfluß durch die Henle'sche Schleife und damit das norma-

le Macula densa-Signal entfällt, sollte man gemäß der Feedback-Theorie proximal höhere Filtrate finden. Diese begründete Annahme konnte durch die Experimente einer Arbeitsgruppe bestätigt werden (Schnermann et al. 1971; Davis et al. 1972; Dev et al. 1974). Keinen Unterschied zwischen proximal und distal gemessenem Nephronfiltrat fanden Bartoli und Early (1973) und Maddox und Mitarbeiter (1974). Die Diskrepanz der Ergebnisse läßt sich erklären. Die von Bartoli und Early und von Maddox et al. ihren Labortieren verabreichte Diät enthält etwa zwei- bis dreimal mehr NaCl als dies bei der von Schnermann, Davis und Dev verwendeten Diät der Fall ist. Wie bereits erwähnt, ist die Sensitivität des JGA-Feedbacks vom NaCl-Bestand und vom Volumen des Organismus abhängig. Der hohe NaCl-Gehalt des Rattenfutters führt durch Reninverarmung im JGA zu einer Sensitivitätsverminderung (Dev et al. 1974). Dadurch ist der arterioläre Widerstand bereits primär niedrig und die Filtration damit hoch, so daß auch bei Blockierung des Flusses durch die Henle'sche Schleife keine Zunahme der glomerulären Filtrationsrate zu erwarten ist.

Maddox und Mitarbeiter experimentierten an uninephrektomierten und plasmaexpandierten Ratten. Mit einem glomerulären Plasmafluß von 268 nl pro min und Nephron besteht dabei am efferenten Kapillarenende noch hoher effektiver Filtrationsdruck (Deen et al. 1973) und damit Filtrationsdisequilibrium. In diesem Zustand verursachen Durchflußänderungen, die durch afferente Vasokonstriktion in der Feedback-Regelbreite hervorgerufen werden, nur äußerst geringe Änderungen der Filtrationsrate, da der effektive Filtrationsdruck sich kaum ändert. Es ist also gar nicht möglich, unter solch extremen Bedingungen einen feinen Mechanismus zu prüfen.

Bartoli und Early verwenden in ihren Experimenten nicht die übliche Methode zur Bestimmung des Nephronfiltrates. Übli-

cherweise wird die Flußrate durch quantitatives Sammeln der Tubulusflüssigkeit während eines bestimmten Zeitraumes gemessen. Diese Autoren jedoch bestimmten die Flußrate nach dem Fick'schen Prinzip, indem sie die Konzentration einer stromaufwärts injizierten Markierungssubstanz gemessen haben. Es braucht dabei im Unterschied zur ersten Methode nur ein Teil der Tubulusflüssigkeit gesammelt zu werden. Im Prinzip ist das korrekt. Doch gegen die Ausführung in den genannten Experimenten lassen sich zwei Einwände geltend machen: 1. Zur Konzentrationsbestimmung der Markierungssubstanz wird die Tubulusflüssigkeit bis zur Hälfte der aktuellen Flußrate abgesaugt. Dies führt aber zu einem erniedrigten intratubulären Druck und dadurch zu einer erhöhten Filtrationsrate. 2. Die verwendete Formel zur Bestimmung der Flußrate berücksichtigt nicht das stromaufwärts injizierte Volumen der Markierungssubstanz. Beide Punkte führen zu einer Überschätzung des Filtrates.

Hinzu kommt, daß die Autoren eine distale Recovery proximal injizierten H^3 -Inulins von $105.2 \pm 26.2\%$ der proximalen Recovery gemessen haben. Im Vergleich zu den Daten anderer Arbeitsgruppen (Marsh und Frasier 1967; Schnermann et al. 1969; Takabatake und Olbricht 1974), deren Mittelwerte in keinem Fall über 100% lagen, erscheint dies ungewöhnlich hoch. Es ist daher denkbar, daß die Autoren mit der von ihnen angewandten "verbesserten Sammelmethode" distal das Volumen vollständig gesammelt haben und - da sie diese Methode proximal nicht anwandten - hier unvollständig sammelten und somit bei der proximalen Messung das Filtrat unterschätzten.

Blantz und Mitarbeiter (1972) experimentierten an Ratten, die entweder NaCl-reiche oder NaCl-arme Diät erhielten. An diesen Tieren wurde durch Mikropunktion der Druck in den Glomerulumkapillaren gemessen. Dies geschah sowohl unter Kontrollbe-

dingungen als auch nach proximaler Injektion eines hochviskösen Öls, das im Tubulus einen unbeweglichen Block bildet. Die Autoren folgen damit dem unter 1) angegebenen Prinzip. Anstatt der Filtrationsrate wird aber der intrakapilläre Druck gemessen. In diesen Experimenten fand sich selbst bei NaCl-verarmten Tieren kein Unterschied zwischen den glomerulären Druckwerten bei freifließenden und geblockten Nephronen. Dieser Befund steht in Kontrast zu einem JGA-Feedback-Mechanismus.

Zahlreiche Experimente, die dem ersten Schema folgen, haben die Messungen von Stop flow-Druck (SFP), frühproximaler Filtrationsrate (FPFR) und Nephronfiltrat (SNGFR) in Abhängigkeit von der Perfusionsrate orthograd durch die Henle'sche Schleife und in Abhängigkeit von der Zusammensetzung des Perfusates zum Gegenstand. Diese Untersuchungen ergaben vier grundlegende Funktionseigenschaften des JGA-Feedbacks:

a) Die glomerulären Parameter (SFP, SNGFR, FPFR) korrelieren umgekehrt mit der orthograden Perfusionsrate (Wright und Schnermann 1974; Schnermann et al. 1970; Schnermann und Stowe 1974). Die Beziehung ist nicht linear. Die Erniedrigung der spätproximalen Perfusionsrate von der Norm = 15 nl/min auf Null hat nur gering erhöhten SFP und nur gering erhöhtes SNGFR zur Folge. Eine Steigerung der Perfusionsrate von 15 nl auf 30 nl/min erbringt 75 - 80% der unter diesen experimentellen Bedingungen maximal möglichen Einschränkung von SNGFR und SFP. Die Steigerung der Perfusionsstromstärke auf 50 nl/min führt lediglich zu einer geringen weiteren Einschränkung von SNGFR und SFP; 85 - 95% der maximal möglichen Einschränkung werden bei 50 nl/min erreicht. Daraus resultiert eine der Puffercharakteristik ähnliche S-Kurve mit asymmetrischem Normpunkt (Schnermann et al. 1973; Hierholzer et al. 1974; Israelit et al. 1973).

Abweichende Resultate veröffentlichte Morgan 1971. Er fand keine inverse Korrelation, sondern gleichbleibende Filtrate bei unterschiedlichen Perfusionsraten.

b) Auslösender Faktor der Feedback-Reaktionskette ist wahrscheinlich nicht das Na-Ion, wie lange Zeit angenommen (Thurau und Schnermann 1965), sondern vor allem auf Grund der Befunde von Burg (1973a, 1973b) mit größerer Wahrscheinlichkeit das Cl-Ion (Schnermann 1975).

c) Blockiert man die NaCl-Resorption im aufsteigenden Schleifenschenkel, reagiert der JGA nicht mehr auf unterschiedliches NaCl-Load. Zur Wahrnehmung eines vermehrten NaCl-Loads scheint somit der Transport von NaCl Bedeutung zu haben.

d) Die Sensibilität des JGA ist entscheidend von der Salz- und Wasserbalance abhängig. Sie kann aber auch durch andere Faktoren, wie etwa betaadrenerge Blockade, Diuretika und Angiotensinaseinhibitoren, modifiziert werden (Schnermann et al. 1971; Wright und Schnermann 1974; Müller-Suur et al. 1973; Dev et al. 1974; Schnermann und Stowe 1974).

Dem experimentellen Ansatz zwei folgt die Arbeit von Gertz und Mitarbeitern (1966), die den SFP in Abhängigkeit vom Blutdruck gemessen haben. Ihre Experimente ergaben, daß der Stop flow-Druck und damit der glomeruläre Kapillardruck zwischen 100 und 160 mmHg Systemblutdruck unverändert bleibt und damit autoreguliert ist. Da bei dieser Technik der proximale Tubulus blockiert ist, die Schleife nicht durchströmt wird und somit das entscheidende Signal an der Macula densa immer gleich bleibt, widersprechen diese Ergebnisse der Macula densa-Feedback-Theorie. Wegen der später korrigierten absoluten Werte des SFP und möglicher retrograder Kontamination der Macula densa mit distaler Tubulusflüssigkeit sind experimentelle Artefakte nicht ausgeschlossen.

Dem experimentellen Ansatz drei folgen die Experimente von Navar et al. 1974 und von Knox et al. 1974. Die Daten ersterer stimmen hervorragend mit einer Filtratregulation durch das NaCl-Load an der Macula densa überein. Die abweichenden Ergebnisse letzterer lassen sich ohne weiteres mit einer stark verminderten Feedback-Sensibilität durch NaCl-reiche Diät der Versuchstiere erklären (Dev et al. 1974).

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß mit großer Wahrscheinlichkeit die Autoregulation der Nierendurchblutung Teil eines NaCl-konservierenden Mechanismus ist, dessen anatomisches Substrat der juxtaglomeruläre Apparat darstellt. Dabei wurde in allen bisherigen Experimenten untersucht, wie bei unveränderter Resorptionskapazität des tubulären Epithels die glomeruläre Filtration an Schwankungen des Blutdruckes angepaßt werden kann bzw. konstant gehalten werden kann. Dies ist aber nur eine Seite der renalen Verlustmöglichkeit für NaCl und Wasser. Die andere besteht in einer Einschränkung der tubulären Transportkapazität für NaCl. Mit den vorliegenden Experimenten wurde somit erstmals die Anpassung der Filtration an erniedrigte Resorptionskapazität bei gleichbleibendem Blutdruck untersucht.

5.1.2 Urin/Plasma-Konzentrationsverhältnis des Polyfruktosans

Die in der Einleitung präsentierten Daten zeigen, daß alle angewandten Noxen den NaCl-Transport hemmen. Als Maß dieser Hemmung wurde in der vorliegenden Untersuchung das Urin- zu Plasmaverhältnis der Inulinkonzentration benutzt. Seine Höhe ist Ausdruck der tubulären Fähigkeit, angebotenes Filtrat durch Resorption einzuengen. Dies kann nur über die NaCl-transportgebundene Wasserresorption geschehen.

U/P PFS ist bei beiden Ischämie-Modellen und nach Methämoglobininjektion signifikant erniedrigt. Dies spricht klar für eine Resorptionseinschränkung in diesen Modellen. Die gemessenen Werte stimmen in der Tendenz mit den Daten anderer

Arbeitsgruppen überein (Tanner et al. 1973; Daugherty et al. 1974: Ischämie, und Jaenicke 1967; Henry et al. 1968: Methämoglobin) (Tabelle).

HgCl₂ erniedrigt das U/P PFS auf 179 ± 62 (75,5% von Kontrollwerten), Uranylnitrat auf 199 ± 72 (84% von Kontrolle). Beide Male wird wegen der großen Streuung der Kontrollwerte die Signifikanzschranke nicht erreicht. Weitaus geringere Werte maßen Bank et al. 1967 und DiBono et al. 1971 nach HgCl₂-Injektion, nämlich U/P-Inulinwerte von 5 bzw. 9. Dies stellt keinen Widerspruch zu den eigenen Daten dar, da beide Autoren ca. 48 Std. nach HgCl₂-Injektion experimentierten, während unsere Daten 4 - 8 Std. nach Injektion erhoben wurden. Im dazwischen liegenden Zeitraum fallen Resorptionskapazität und U/P-Inulin auf stark erniedrigte Werte (Flanigan et al. 1965; Bank et al. 1967; DiBona et al. 1971; Flamenbaum et al. 1973).

Sowohl nach HgCl₂-Injektion als auch nach Uranylnitratgabe ist die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) signifikant erniedrigt. Bei unverändertem U/P-Inulin resultiert daraus eine verminderte absolute Resorptionsleistung. Die GFR ist soweit eingeschränkt, daß auch bei verminderter Resorptionskapazität die nahezu gleiche Fraktion des Filtrates rückresorbiert werden kann. Die umgekehrte Interpretation, daß nämlich primär das Filtrat eingeschränkt ist und die Resorption sich angleicht, ist ausgeschlossen, denn Uranylnitrat und HgCl₂ hemmen den NaCl-Transport. Dies konnte von Schwartz und Flamenbaum (1976) an der Krötenblase gezeigt werden. Nach Ischämie und Methämoglobininjektion ist die glomeruläre Filtrationsrate erheblich stärker eingeschränkt. Die Werte betragen bei 75 min und 45 min Ischämie 0,036 und 0,059 ml pro min und 100 g Körpergewicht (8,7% und 14,3% von Kontrolle). Die GFR nach Methämoglobingabe beträgt 0,102 ml (24,6%). Ein Vergleich mit den ebenfalls stärker ernie-

drigten entsprechenden U/P-PFS-Werten legt folgende Vermutung nahe: Je geringer das U/P-PFS, d.h. je geringer die Resorptionskapazität ist, desto stärker ist das Filtrat eingeschränkt. Diese Vermutung gilt auch für Uranyl nitrat und HgCl_2 -vergiftete Nieren. Die statistische Prüfung ergibt eine signifikante Korrelation zwischen U/P-Inulin und GFR bei allen Modellen ($x = \text{GFR}$; $y = \text{U/P}$; $y = 13,14 + 0,63 x$; $r = 0,88$).

Diese Korrelation von tubulärem Schädigungsgrad und Filtrationseinschränkung spricht für die Anpassung der Filtration an die tubuläre Transportkapazität.

5.1.3 Urinvolumen pro Zeit

Es stellt sich die Frage, wie effektiv diese Anpassung der Filtration an die Resorptionskapazität im geschädigten Nephron ist. Wäre sie nur wenig effektiv, würde also bei tubulärer Schädigung die GFR nicht oder nicht genügend vermindert, überstiege das tubuläre Load von NaCl und Wasser die Resorptionskapazität und es käme zu Polyurie mit Salz- und Flüssigkeitsverlust. Bei angemessener Filtrateinschränkung würde das normale Urinvolumen ausgeschieden und bei überschießender Reaktion wären Oligurie oder Anurie die Folge. Die Urinvolumina in unseren Versuchen sind in keinem Fall erhöht. Nach Methämoglobin und HgCl_2 sind sie signifikant niedriger als in Kontrollversuchen. Dies spricht für eine effektive Anpassung. Beide Ischämiezeiten und Uranyl nitrat führen zu keiner statistisch faßbaren Veränderung der Urinvolumina. Auch hier liegt also eine effektive Anpassung vor.

Im Gegensatz dazu fanden Blantz et al. (1975) für Uranyl nitrat, Bank et al. (1967) und Barenberg et al. (1968) für HgCl_2 sowie Tanner et al. (1973) und Daugherty et al. (1974)

für Ischämie jeweils Polyurie. Mit 6,82 $\mu\text{l}/\text{min}$ und 100 g Körpergewicht maßen Tanner et al. das höchste Urinvolumen. Dieses Ergebnis spricht dennoch nicht gegen eine effektive Anpassung der Filtration an die Resorption. Die Volumenresorption in den proximalen Tubuli, gemessen durch die resorptive Halbwertszeit, ist in Tanners Versuchen nach einer Stunde Ischämie auf 63% der Norm herabgesetzt. Ohne entsprechende Filtrateinschränkung müßte das Urinvolumen etwa 150 $\mu\text{l}/\text{min}$ und 100 g Körpergewicht betragen. Der gemessene Wert ist weit davon entfernt. Die Filtratanpassung ist effektiv.

Die NaCl-Konzentration des Urins geschädigter Nieren ist entweder unverändert (Bank et al. 1967; Montoreano et al. 1971) oder in der Mehrzahl der Untersuchungen erhöht; auch die absolute NaCl-Ausscheidung ist erhöht (Daugherty et al. 1974; Barenberg et al. 1968; Flamenbaum et al. 1972; Blantz 1975). Trotz der vermehrten Salzausscheidung sprechen diese Daten nicht gegen den salzkonservierenden Mechanismus der Filtrateinschränkung. Legt man z.B. für HgCl_2 eine 30%ige NaCl-Transporthemmung zugrunde (Linderholm 1952), so würde dies ohne Filtratanpassung einen Verlust von ca. 30% des filtrierten Loads bedeuten. Das wären bei Ratten 45 $\mu\text{Eq Na}^+/\text{min}$ und Niere. Selbst die höchste gemessene Ausscheidung von 1,1 $\mu\text{Eq Na}^+/\text{min}$ (Barenberg et al. 1968) liegt weit unter diesem Wert. Die gleiche Überlegung gilt für alle übrigen Modelle. Es kann also auch von einer wirksamen NaCl-Konservierung durch Filtratreduktion gesprochen werden.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die besprochenen Daten, also Urinvolumen, U/P-PFS und GFR, insbesondere aber die gute Korrelation von GFR und U/P-PFS deutlich für eine effektive Anpassung der Filtrationsrate an die Resorptionskapazität sprechen. Eine Balance zu Normwerten der Ausscheidung hin wird meistens nicht erreicht. Die Ergebnisse anderer Autoren bestätigen dies oder sprechen nicht dagegen.

drigten entsprechenden U/P-PFS-Werten legt folgende Vermutung nahe: Je geringer das U/P-PFS, d.h. je geringer die Resorptionskapazität ist, desto stärker ist das Filtrat eingeschränkt. Diese Vermutung gilt auch für Uranylнитrat und HgCl_2 -vergiftete Nieren. Die statistische Prüfung ergibt eine signifikante Korrelation zwischen U/P-Inulin und GFR bei allen Modellen ($x = \text{GFR}$; $y = \text{U/P}$; $y = 13,14 + 0,63 x$; $r = 0,88$).

Diese Korrelation von tubulärem Schädigungsgrad und Filtrationseinschränkung spricht für die Anpassung der Filtration an die tubuläre Transportkapazität.

5.1.3 Urinvolumen pro Zeit

Es stellt sich die Frage, wie effektiv diese Anpassung der Filtration an die Resorptionskapazität im geschädigten Nephron ist. Wäre sie nur wenig effektiv, würde also bei tubulärer Schädigung die GFR nicht oder nicht genügend vermindert, überstiege das tubuläre Load von NaCl und Wasser die Resorptionskapazität und es käme zu Polyurie mit Salz- und Flüssigkeitsverlust. Bei angemessener Filtrateinschränkung würde das normale Urinvolumen ausgeschieden und bei überschießender Reaktion wären Oligurie oder Anurie die Folge. Die Urinvolumina in unseren Versuchen sind in keinem Fall erhöht. Nach Methämoglobin und HgCl_2 sind sie signifikant niedriger als in Kontrollversuchen. Dies spricht für eine effektive Anpassung. Beide Ischämiezeiten und Uranylнитrat führen zu keiner statistisch faßbaren Veränderung der Urinvolumina. Auch hier liegt also eine effektive Anpassung vor.

Im Gegensatz dazu fanden Blantz et al. (1975) für Uranylнитrat, Bank et al. (1967) und Barenberg et al. (1968) für HgCl_2 sowie Tanner et al. (1973) und Daugherty et al. (1974)

für Ischämie jeweils Polyurie. Mit 6,82 $\mu\text{l}/\text{min}$ und 100 g Körpergewicht maßen Tanner et al. das höchste Urinvolumen. Dieses Ergebnis spricht dennoch nicht gegen eine effektive Anpassung der Filtration an die Resorption. Die Volumenresorption in den proximalen Tubuli, gemessen durch die resorptive Halbwertszeit, ist in Tanners Versuchen nach einer Stunde Ischämie auf 63% der Norm herabgesetzt. Ohne entsprechende Filtrateinschränkung müßte das Urinvolumen etwa 150 $\mu\text{l}/\text{min}$ und 100 g Körpergewicht betragen. Der gemessene Wert ist weit davon entfernt. Die Filtratanpassung ist effektiv.

Die NaCl-Konzentration des Urins geschädigter Nieren ist entweder unverändert (Bank et al. 1967; Montoreano et al. 1971) oder in der Mehrzahl der Untersuchungen erhöht; auch die absolute NaCl-Ausscheidung ist erhöht (Daugherty et al. 1974; Barenberg et al. 1968; Flamenbaum et al. 1972; Blantz 1975). Trotz der vermehrten Salzausscheidung sprechen diese Daten nicht gegen den salzkonservierenden Mechanismus der Filtrateinschränkung. Legt man z.B. für HgCl_2 eine 30%ige NaCl-Transporthemmung zugrunde (Linderholm 1952), so würde dies ohne Filtratanpassung einen Verlust von ca. 30% des filtrierten Loads bedeuten. Das wären bei Ratten 45 $\mu\text{Eq Na}^+/\text{min}$ und Niere. Selbst die höchste gemessene Ausscheidung von 1,1 $\mu\text{Eq Na}^+/\text{min}$ (Barenberg et al. 1968) liegt weit unter diesem Wert. Die gleiche Überlegung gilt für alle übrigen Modelle. Es kann also auch von einer wirksamen NaCl-Konservierung durch Filtratreduktion gesprochen werden.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die besprochenen Daten, also Urinvolumen, U/P-PFS und GFR, insbesondere aber die gute Korrelation von GFR und U/P-PFS deutlich für eine effektive Anpassung der Filtrationsrate an die Resorptionskapazität sprechen. Eine Balance zu Normwerten der Ausscheidung hin wird meistens nicht erreicht. Die Ergebnisse anderer Autoren bestätigen dies oder sprechen nicht dagegen.

5.1.4 Veränderungen der frühproximalen Flußraten bei retrograder Perfusion der Henle'schen Schleife mit verschiedenen Lösungen

Durch die vorgelegten Mikropunktionsergebnisse läßt sich zeigen, daß diese Filtratanpassung qualitativ das Ergebnis eines intakten Macula densa-Feedbacks ist. Die retrograde Perfusion der Henle'schen Schleife setzt mit Ringerlösung als Perfusat einen maximalen, und mit Mannitol als Perfusat einen minimalen physiologischen Reiz an der Macula densa. Bei intaktem JGA sollte man im ersten Fall ein niedriges, im zweiten Fall ein hohes Filtrat des gleichen Nephrons erwarten. Tatsächlich zeigen die vorgelegten Daten, daß Mannitolperfusion in allen Schädigungsmodellen die frühproximale Flußrate erhöht, verglichen mit der frühproximalen Flußrate bei Ringerperfusion. Eine Reaktion des JGA auf unterschiedliche chemische Zusammensetzung der Tubulusflüssigkeit an der Macula densa, wie man sie am Normaltier sieht (Thurau und Schnermann 1965; Schnermann et al. 1970; Schnermann 1975) ist also auch in verschieden schwer geschädigten Nephronen noch vorhanden. Die maximal durch Mannitolperfusion erreichbare frühproximale Flußrate, die 12,21 nl/min bei Kontrolltieren beträgt, ist jedoch bei allen Schädigungsarten signifikant niedriger. Ebenso ist die frühproximale Flußrate während Ringerperfusion in allen geschädigten Nieren niedriger als in Kontrollversuchen. Lediglich nach 45 min Ischämie ist die frühproximale Flußrate bei Ringerperfusion nicht signifikant verändert.

Die Differenz zwischen maximaler und minimaler frühproximaler Flußrate (FPFR) gibt die mögliche Reaktionsbreite der glomerulären Filtration auf verschiedene Reize an der Macula densa an. Auch die Reaktionsbreite ist in allen geschädigten Nephronen mit Ausnahme der Schädigung durch 45 min Ischämie signifikant erniedrigt. Wohl wird die vorgegebene

Signifikanzschranke bei 45 min Ischämie nicht erreicht, die Wahrscheinlichkeit eines erniedrigten Wertes liegt aber noch zwischen 90% und 95%.

Trotz einer NaCl-Konzentration von nahe Null (bei Mannitol) gelingt es im geschädigten Nephron nicht, die in Kontrollnephronen bei Mannitolperfusion ermittelten hohen Filtrate zu erhalten, während die minimalen Filtrate bei Ringerperfusion noch niedriger sind als in Kontrollnephronen. Das Feedback-System reagiert wohl noch adäquat, aber auf einer Ebene niedrigerer Filtrate. Gleichzeitig ist die Reaktionsbreite auf die Änderung des Reizes von NaCl gleich nahe Null auf NaCl = 145 mEq enger geworden; die absolute Sensibilität des Systems hat sich verringert. Die relative Sensibilität, also die Differenz zwischen Filtrat bei Mannitolperfusion und Filtrat bei Ringerperfusion, ausgedrückt in Prozent des jeweiligen maximalen oder minimalen Filtrates, ist dagegen in allen Fällen nicht signifikant verändert.

5.1.5 Veränderungen der frühproximalen Flußraten bei orthograder Perfusion der Henle'schen Schleife mit verschiedenen Lösungen

Durch die zweite Versuchsreihe ließen sich die Erkenntnisse aus der ersten bestätigen und vertiefen. Proximale und distale Blockierung der Henle'schen Schleife ergab in allen experimentierten Fällen signifikant höhere frühproximale Flußraten (FFPR), als bei Ringerperfusion der Schleife am gleichen Nephron gemessen wurden. Dieses für normale Nephronen charakteristische Verhalten (Schnermann et al. 1970 und 1971; Dev et al. 1974; Burke et al. 1974; Hierholzer et al. 1974) ist somit auch am geschädigten Nephron nachweisbar. Durch die Unterbrechung des Flusses durch die Henle'sche Schleife muß sich also das Signal für den juxtaglomerulären Feedback an der Macula densa geändert haben. Es

ist anzunehmen, daß die blockierte Schleife ihren Flüssigkeitsinhalt resorbiert hat und die Macula densa somit keinerlei Information erhält. Der gleiche Mechanismus dürfte auch den Ergebnissen zugrunde liegen, daß die proximal gemessene Nephronfiltrationsrate höher ist als die distal gemessene (Davis et al. 1972; Navar et al. 1974; Schnermann et al. 1971). Die qualitativ gleiche Reaktion im geschädigten Tubulus spricht dafür, daß trotz der Schädigung die Resorptionskapazität noch ausreicht, um die Tubulusflüssigkeit aus der Schleife zu resorbieren. Diese Interpretation der Daten stimmt mit Ergebnissen von Mason et al. (1975) überein, wonach die hypertone Resorption der Henle'schen Schleife auch in geschädigten Nephronen noch recht gut erhalten ist.

Durch die Perfusion der Schleife mit Furosemid und Ringerlösung ließ sich die frühproximale Flußrate signifikant erhöhen im Vergleich zu den Flußraten bei Perfusion mit Ringerlösung allein. Die Feedback-Reaktion auf erhöhte NaCl-Konzentrationen an der Macula densa läßt sich also durch Furosemid eliminieren. Dieses Ergebnis stimmt mit Daten von Wright und Schnermann (1974) überein. Aus den vorliegenden Daten geht klar hervor, daß dieses Funktionsmerkmal des tubulo-glomerulären Feedbacks auch in geschädigten Nephronen nachweisbar ist.

Eine Verschiebung der Reaktionsebene zu niedrigeren frühproximalen Flußraten hin ließ sich für HgCl_2 -, Uranyl-nitrat- und Methämoglobin-vergiftete Nieren auch bei den Feedback II-Versuchen zeigen. Für beide Ischämie Modelle ist tendenziell wohl eine Erniedrigung der Flußraten vorhanden, sie läßt sich aber nicht durch die gesetzten Signifikanzschranken bestätigen. Als Erklärung bieten sich die außerordentlichen technischen Schwierigkeiten an, die gerade bei den Versuchen der Feedback II-Anordnung an ischä-

mischen Nieren auftraten. Es ist möglich, daß dies zu einer Selektion der Tubuli führte, die noch die höchste Flußrate hatten. Der Beurteilung im Auflichtmikroskop nach waren die punktierten Tubuli geschädigt und unterschieden sich deutlich von den Tubuli der Kontrollnieren. Diese Beobachtung läßt natürlich keine funktionellen Rückschlüsse zu. Das Problem eventueller Selektion und verschiedener Nephronpopulationen soll in nachfolgenden Versuchen abgeklärt werden.

Als zweite Erklärung läßt sich folgendes anführen: Es ist möglich, daß in den Kontrollversuchen der Feedback II-Reihe das Filtrat weniger frühproximal gesammelt wurde als bei den entsprechenden Ischämieversuchen. Da ja nur die Flußrate und nicht die Filtrationsrate gemessen wurde, führt dies natürlich zu geringeren Werten. Ein tatsächlich vorhandener signifikanter Unterschied der Flußraten zwischen Kontrolle und Ischämie könnte so auf Grund der unterschiedlichen Meßpunkte auf einen nicht signifikanten Wert vermindert sein. Die 12,21 nl/min bei Mannitol-Perfusion in der Feedback I-Kontrollreihe im Vergleich zu 11,03 nl/min bei "Null-Fluß" und zu 10,54 nl/min bei Furosemid-Perfusion in den Feedback II-Kontrollversuchen deuten diese Möglichkeit an. Der erste Wert ist höher als die beiden letzten, obwohl die physiologischen Gegebenheiten sehr ähnlich sind. Es ist daher möglich, daß die Unterschiede in den Flußraten auf unterschiedlichen Punktionsorten beruhen.

Durch die Ergebnisse der Versuchsreihen Feedback I und II ließ sich also zeigen, daß auch in geschädigten Tubuli die tubulo-glomeruläre Rückkopplung noch erhalten ist. Gleichzeitig ist in diesen Tubuli die Transportkapazität für NaCl eingeschränkt. Dadurch ist die NaCl-Konzentration an der Macula densa erhöht (Schnermann, Nagel und Thureau 1966; Mason 1975). Da der tubulo-glomeruläre Feedback funktionsfähig ist, sollte dies auch in geschädigten Nephronen zur Filtratreduktion führen. Wie die Ergebnisse über die glome-

rulären Filtrationsraten der geschädigten Nieren zeigen, ist dies der Fall. Extrapoliert man von Ergebnissen am einzelnen Nephron auf die Niere, so reicht die maximale Filtratreduktion, die in Kontrollnephronen durch isotone NaCl-Konzentration an der Macula densa erreicht werden kann, nicht aus, die in den geschädigten Nieren gemessenen Filtratreduktionen zu erklären. Perfundiert man die Henle'sche Schleife entweder orthograd mit hoher Stromstärke (50 nl/min) oder retrograd mit 30 nl/min und benützt als Perfusat isotone Ringerlösung, so ist die NaCl-Konzentration an der Macula densa ebenfalls nahe bei isotonen Werten. Unter diesen Versuchsbedingungen läßt sich eine Filtratverminderung von etwa 30% erreichen (Schnermann 1975). Das ist für normale Nephronen das Maximum. Die Filtrationsraten der geschädigten Nieren sind aber weitaus niedriger, mit Ausnahme des Uranyl nitrat-Modells (70%). Es muß daher ein zusätzlicher Mechanismus für die gemessenen Filtratreduktionen verantwortlich sein. In den vorliegenden Mikropunktionsergebnissen konnte gezeigt werden, daß die Reaktion des JGA auf unterschiedliche NaCl-Konzentrationen an der Macula densa auch in geschädigten Nephronen erhalten ist, daß aber bei gleicher NaCl-Konzentration die Filtrateinschränkung in den geschädigten Nephronen größer ist. Die Sensitivität des Feedbacks ist verändert. Die Reaktionen verlaufen auf einer anderen Reaktionsebene. Als wichtige, zu diskutierende Frage kristallisiert sich somit die Ursache der Reaktions-ebenenverschiebung heraus.

5.1.6 Theorie des "cell swelling"

In diesem Zusammenhang stellt sich zunächst die Frage, ob es sich bei der Verschiebung der Reaktionsebene und bei der Filtratreduktion überhaupt um einen regulatorischen Vorgang handelt, oder ob beides durch gleichzeitige zufällige Schädigung verschiedener Nephronteile ausgelöst wird.

Eine solche Schädigung ist das von einigen Autoren postulierte "cell swelling" (Leaf et al. 1973; Flores et al. 1972; Summers und Jamison 1971). Gemäß dieser Vorstellung sollen hydropische Endothelzellen in den vasa afferentia oder in den Glomerulumkapillaren der geschädigten Nieren die Strombahn verengen und damit den Gefäßwiderstand erhöhen. Als Folge davon nehmen der glomeruläre Plasmafluß und die Filtrationsrate ab. Diese Theorie stützt sich hauptsächlich auf morphologische Befunde der genannten Autoren. Allerdings gibt es selbst hier widersprüchliche Befunde. In lichtmikroskopischen und elektronenmikroskopischen Untersuchungen am Nierengefäßbett nach Ischämie und HgCl_2 -Vergiftung konnten andere Autoren keine hydropischen Endothelzellen nachweisen (Staemmler 1956; Thoenes 1966; Daugherty et al. 1974).

Das wesentliche Argument auf funktioneller Basis lieferten Versuche von Leaf und Mitarbeitern. Sie infundierten ihren Versuchstieren nach 60-minütiger renaler Ischämie hypertone Mannitollösung. Dadurch gelang es ihnen, die Filtrationsrate beträchtlich zu steigern. Nach ihrer Vorstellung sollte die hypertone Flüssigkeit den hydropischen Zellen auf osmotischem Wege Wasser entziehen und die Schwellung so rückgängig machen. Andererseits läßt sich das gleiche Ergebnis durch isotone Plasma- oder NaCl -Infusion erreichen (Daugherty et al. 1975; Morris et al. 1972). Durch Phenoxibenzamin oder Angiotensinantagonisten, nach renaler Ischämie verabreicht, läßt sich ebenfalls die Durchblutung der Niere auf 70% steigern. Beide Befunde entkräften die Interpretation der Befunde über hypertone Mannitolinfusion. "Cell swelling" nach tubulärer Schädigung kann damit nicht vollkommen ausgeschlossen werden. Aber es scheint für die Filtratreduktion nur eine geringe Rolle zu spielen.

5.1.7 Verminderte glomeruläre Filtrationspermeabilität

Eine zweite Möglichkeit der gleichzeitigen Schädigung ergibt sich aus den Daten von Blantz (1975). Er experimentierte an Nephronen nach Uranylnitrat-Vergiftung und stellte fest, daß der effektive Filtrationsdruck in den Glomerulumkapillaren unverändert bleibt, daß aber das Nephronfiltrat erniedrigt ist. Der Autor folgerte aus seinen Messungen, daß die Filtrateinschränkung Resultat einer verminderten glomerulären Filtrationspermeabilität sei. Damit läßt sich sicherlich die Verschiebung der Reaktionsebene des Feedbacks mühelos erklären. Andererseits berechneten Daugherty et al. (1974) aus Daten über die Filtration am ischämisch geschädigten Nephron, daß die Filtrationspermeabilität in diesem Fall unverändert ist. Der experimentelle Ansatz, durch den diese Daten gewonnen wurden, ist der gleiche wie der von Blantz benutzte. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt läßt sich daher sagen, daß die verminderte Filtrationspermeabilität nur für Uranylnitrat-Vergiftung Gültigkeit besitzt, nicht aber generell für alle geschädigten Nephrene.

Als dritte Möglichkeit, die in geschädigten Nephronen zu einer starken Filtratreduktion führen könnte, wird von vielen Autoren die Blockade der Tubuli durch Zylinder oder durch Kompression von außen, etwa durch ein interstitielles Ödem, diskutiert. Da es sich hierbei um eine der drei wesentlichen pathophysiologischen Vorstellungen über das akute Nierenversagen handelt, soll die tubuläre Obstruktion in diesem Zusammenhang an späterer Stelle diskutiert werden.

5.1.8 Das Renin-Angiotensin-System in seiner Bedeutung für den tubulo-glomerulären Feedback

Die drei genannten Vorstellungen über den Mechanismus der Filtratreduktion und der Reaktionsebenenverschiebung gehen

von der gleichzeitigen Schädigung von resorbierendem Epithel und von anderen Teilen des Nephrons aus. Dem läßt sich die Theorie gegenüberstellen, daß es sich bei der Verschiebung der Reaktionsebene um einen regulatorischen Vorgang handelt. Die Filtrationsrate wird der verminderten Resorptionskapazität angepaßt. Die in normalen Nephronen erreichbare Filtrateinschränkung durch maximale Feedback-Stimulation reicht nicht aus, die Filtration der weitaus stärker eingeschränkten Resorption anzugleichen. Es käme zu großen Salz- und Flüssigkeitsverlusten. Um das zu verhindern, muß die Filtrationsrate weiter eingeschränkt werden. Dies geschieht durch die verstärkte Sensitivität des Feedbacks. Bei gleicher NaCl-Konzentration an der Macula densa erfolgt im geschädigten Nephron eine stärkere Filtrateinschränkung als im normalen Nephron.

Durch eine Vielzahl von Versuchen konnte gezeigt werden, daß das Renin-Angiotensin-System an der tubulo-glomerulären Feedback-Reaktion beteiligt ist (Literaturübersicht bei Thureau und Maçon 1974; Morgan und Davis 1975; Schnermann et al. 1975). Es liegt daher nahe, eine gesteigerte vasokonstriktorische Aktivität dieses Systems für die Verschiebung der Reaktionsebene verantwortlich zu machen.

Da die Glomerulumdurchblutung und damit die Filtration durch die afferente Arteriole reguliert werden, sollte die glatte Muskulatur der Arteriole unbeschädigt sein, damit sich eine gesteigerte vasokonstriktorische Aktivität überhaupt auswirken kann. Untersuchungen an Nieren nach Ischämie oder HgCl_2 -Vergiftung zeigten eine überwiegend intakte Gefäßmuskulatur der afferenten Arteriolen (Thoenes 1966; Rojo-Ortega 1974). Diese Voraussetzung scheint also gegeben zu sein.

Die Reninanalyse sowohl im einzelnen JGA als auch in der gesamten Niere ergab nach verschiedenen Noxen eine stark

erhöhte Konzentration des Enzyms (Vogt et al. 1973; Thureau et al. 1971; Rauh et al. 1975; Montoreano und Ruiz-Guinazu 1971; Flamenbaum 1976). Dabei bleibt unklar, ob es sich um eine de novo-Synthese von Renin, um eine Freisetzung aus bereits synthetisierten, aber inaktiven Vorstufen oder um die Aktivierung des vorhandenen Renins handelt. Einen Hinweis für die dritte Möglichkeit ergaben die Versuche von Weber und Mitarbeitern (1975). Sie bestimmten die Reninkonzentration und die Reninaktivität in einzelnen JGAs nach renaler Ischämie. Dabei blieb die Reninkonzentration gleich, während die Michaelis-Menten-Konstante des Enzyms etwa auf die Hälfte des Kontrollwertes abfiel. Die Aktivität des Enzyms war also auf das Doppelte gestiegen. Eine weitere Klärung der beteiligten Mechanismen könnten Versuche ergeben, bei denen vor der Schädigung die renale Proteinsynthese gestoppt wird (etwa durch Cycloheximid oder Actinomycin D) und danach die Reninkonzentration im JGA gemessen wird.

Neben der gesteigerten lokalen Reninaktivität ist nach Nierenschädigung der Plasmareninspiegel erhöht (Weber et al. 1975; DiBona und Sawin 1971; Held et al. 1974; Rauh et al. 1974; Matthews et al. 1974). Renin stellt natürlich nur den ersten Schritt der Reaktionskette: Renin-Substrat-Angiotensin I-Converting Enzym-Angiotensin II-Angiotensinase dar. Aus hohen Reninkonzentrationen folgt nicht notwendigerweise eine hohe Angiotensin II-Konzentration und damit vasopressorische Aktivität, wenn die anderen Komponenten des Systems nicht gleichsinnig verändert sind. Dies scheint der Fall zu sein. Converting Enzym zeigt im postischämischen JGA erhöhte Aktivität (Dahlheim und Schweisfurt 1975). Angiotensin II-Konzentrationsmessungen in der Nierenlymphe nach renaler Schädigung ergaben eine gesteigerte Aktivität des Polypeptids (Baillie et al. 1971). Daraus läßt sich fol-

gern, daß auch Substrat ausreichend vorhanden ist. Alle Messungen deuten also auf vermehrte Aktivität der gesamten Reaktionskette nach Nierenschädigung hin. Renin ist für die Angiotensin II-Bildung das limitierende und damit regulierende Enzym. Dem Befund der gesteigerten Reninaktivität kommt somit die größte Aussagekraft zu. Die Angiotensinase-Aktivität juxtaglomerulärer Apparate, die nach renaler Ischämie disseziert wurden, ist erniedrigt (Thurau et al. 1976). Der Aktivitätsverlust dieses Angiotensin II-inaktivierenden Enzyms könnte ebenfalls zu einer erhöhten lokalen Konzentration von Angiotensin II im JGA beitragen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Enzymanalysen am geschädigten Nephron eine gesteigerte vasokonstriktorische Aktivität des Renin-Angiotensin-Systems gezeigt haben. Die in der vorliegenden Untersuchung gemessene Verschiebung der Reaktionsebene des Feedbacks kann damit am besten erklärt werden, wenngleich eine andere Deutung der Ergebnisse nicht vollkommen ausgeschlossen ist.

Über die auslösenden Ursachen der Aktivitätszunahme des Renin-Angiotensin-Systems läßt sich lediglich spekulieren. Eine Zunahme der Sensitivität des tubulo-glomerulären Feedbacks, die ja damit verbunden ist, wurde auch bei einer Reihe anderer Zustände beschrieben. Das sind Hyponatriämie, Adrenalektomie und isotone Volumenkontraktion. Ebenso wie die Schädigung der renalen Transportkapazität führen diese Veränderungen, die ja den gesamten Organismus betreffen, zu vermehrtem Reningehalt des JGA und zu renaler Vasokonstriktion mit Filtratverminderung (Hartcroft 1963; Smith 1951; Hierholzer 1974). Den geschädigten Nieren und den angeführten Zuständen ist es gemeinsam, daß NaCl und Flüssigkeitsvolumen maximal konserviert werden müssen, um ein Überleben und Funktionieren des Organismus zu gewährleisten.

Andererseits führen hohe NaCl-Zufuhr oder isotone Volumenexpansion zu vermindertem Reningehalt des JGA und zu renaler Vasodilatation mit Filtraterhöhung (Harcroft 1963; Dev et al. 1974, weitere Literatur siehe dort unter Nr. 3, 6, 7, 11, 12, 17, 24, 26). Die Situation ist hier umgekehrt: Zur Erhaltung oder Wiederherstellung des inneren Milieus müssen Flüssigkeitsvolumen und NaCl ausgeschieden werden. Dies führt zu hohen NaCl-Konzentrationen an der Macula densa. Bei normaler Feedback-Sensitivität würde dies aber eine Vasokonstriktion zur Folge haben. Die Filtrationsrate würde absinken. Eine normale Sensitivität des Feedbacks wäre also von großem Nachteil.

Der JGA erhält also neben der NaCl-Konzentration an der Macula densa eine zweite Information. Diese zweite Information versetzt ihn in die Lage, bei Veränderungen oder Störungen des Elektrolyt- und Wasserstoffwechsels auch dann noch adäquat zu reagieren, wenn an der Macula densa von der tubulären Seite her eine gegenteilige Information vorhanden ist. Wenn also bei isotoner Volumenexpansion die erste Information - nämlich die hohe NaCl-Konzentration an der Macula densa - Vasokonstriktion lautet, wird durch die zweite Information die erste abgeblockt und es kommt tatsächlich zu einer gesteigerten Nierendurchblutung.

Die Art der zweiten Information ist unbekannt. Der Gedanke liegt nahe, daß Veränderungen im Elektrolyt- und Wasserhaushalt auch zu Veränderungen des intrazellulären Ionenmilieus führen könnten. Die intrazellulären Ionenveränderungen könnten dann zu der entsprechenden Enzyminduktion oder Enzymaktivierung führen. Für die Volumenkontraktion konnte gezeigt werden, daß ein vermehrter Na-Ausfluß aus den Zellen gekoppelt mit einem vermehrten K-Einstrom erfolgt. Zudem steigt der intrazelluläre pH-Wert (Garella et al. 1973). Dies könnte ein erster Hinweis auf diese Hypothese sein (Thurau 1975). Enzyminduktionen und Enzym-

aktivitätsveränderungen durch verschiedene Ionen sind in umfangreichen Untersuchungen beschrieben worden (Boyer, The Enzymes, 1975).

Im geschädigten Nephron könnte es daher zu einer ähnlichen intrazellulären Ionenverschiebung gekommen sein, wie etwa bei Volumenkontraktion oder nach Adrenalektomie. Die Folge ist eine vermehrte vasokonstriktorische Aktivität des Renin-Angiotensin-Systems, die dann zu der beobachteten Verschiebung der Reaktionsebene führt. Diese Adaptation ist für das geschädigte Nephron von größter Bedeutung. Denn nur so gelingt es, die Filtration an die stark verminderte Resorptionskapazität anzupassen und Volumenverluste zu vermeiden.

5.2 Das reversible akute Nierenversagen

5.2.1 Klinisches Erscheinungsbild

Da die verwendeten Schädigungsarten zugleich als experimentelle Modelle des akuten Nierenversagens angewandt werden, lassen sich anhand der gewonnenen Daten auch Aussagen über die Pathophysiologie dieses Krankheitsbildes machen.

Das Krankheitsbild des akuten reversiblen Nierenversagens ist gekennzeichnet durch plötzliche Verminderung des ausgeschiedenen Urinvolumens bis hin zur Anurie. Die Osmolarität des noch vorhandenen Urins ist erniedrigt. Ebenso ist die Harnstoffkonzentration des Urins vermindert. Die NaCl-Konzentration dagegen ist erhöht. Folgen der gestörten Ausscheidungsfunktion sind: 1. Ein Anstieg der harnpflichtigen N-Verbindungen Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure. 2. Hyperkaliämie, und 3. Azidose. Die Krankheit durchläuft drei Stadien: a) Die initiale Phase, die vom Einwirken der auslösenden Noxe bis zum Beginn der Oligo-anurie reicht. b) Die oligo-anurische Phase. c) Die zum Normalzustand überleitende Polyurie. Dies ist das durchschnittliche Erscheinungsbild. Daneben kommen aber auch Fälle vor (etwa 5%), die in der zweiten Phase mit normalem oder vermehrtem Urinvolumen einher-

gehen; die angeführten weiteren diagnostischen Merkmale bleiben dabei gleich.

Das akute Nierenversagen (ANV) tritt als Komplikation oder Folge einer großen Zahl verschiedener Krankheitsbilder ein. Als Beispiele seien genannt: Schwere Verwundungen, Verbrennungen, schwere Operationen, Vergiftungen mit Sublimat, Trichlorkohlenstoff oder ähnlichem, Pankreatitis und Transfusionszwischenfällen. Die statistischen Angaben über die Inzidenz sind spärlich. In einer großen britischen Klinik (Newcastle) wurden während der letzten zehn Jahre durchschnittlich 25 Fälle pro Jahr diagnostiziert. Obwohl alle Patienten der ein- oder mehrmaligen Hämodialyse unterzogen wurden, lag die Mortalität zwischen 20% und 56% (Lindsay 1974). Andere Statistiken kommen hinsichtlich Inzidenz und Mortalität zu ähnlichen Ergebnissen (Swann und Merrill 1953; Hamburger et al. 1968; Lordon und Burton 1972). Die hohe Mortalität und die völlige Unklarheit über die Entstehung des Krankheitsbildes führten zu einer intensiven Suche nach dem Pathomechanismus des ANV. Zunächst versuchten die Pathologen, aus morphologischen Veränderungen den Funktionsverlust der Niere zu erklären. Dabei ergaben sich folgende morphologische Befunde:

5.2.2 Morphologie der Niere im akuten Nierenversagen

5.2.2.1 Autopsiebefunde

1. Autoptisch ist die Niere vergrößert und flüssigkeitsreicher als normale Nieren (Baltzer und Bohle 1964). Das Lumen der proximalen Tubuli ist weit und flüssigkeitsgefüllt. Dies ist postmortal normalerweise nicht der Fall. In den Henle'schen Schleifen und in den Sammelrohren werden nicht selten Zylinder gefunden. Sie bestehen meist aus Hämoglobinpräzipitaten. Es liegt natürlich nahe anzunehmen, daß diese Zylinder die Tubuli verstopfen und so zu den weiten proximalen Tubuli führen.

Ein postmortales Weitbleiben der proximalen Tubuli wird aber auch ohne distale Zylinder gefunden, so daß zwischen beiden Ereignissen wohl kein kausaler Zusammenhang besteht. Vielmehr werden die weiten Tubuli als Ausdruck einer verminderten Volumenresorptionskapazität angesehen (Bohle 1964).

5.2.2.2 Biopsiebefunde

2. Im Biopsiematerial steht beim ANV eine Schwellung der Epithelzellen des proximalen Tubulus im Vordergrund der pathologischen Veränderungen. Sie wird regelmäßig angetroffen (Bohle, Jahnecke und Brun 1974). Weitere Veränderungen sind Epithelnekrosen und rupturierte Basalmembranen. Bei- des wird aber nur selten beobachtet (Bohle 1974). Ein interstitielles Ödem wird intravital nicht obligat gefunden, obwohl es postmortal häufig ist (Bohle 1965; Schubert 1968). Insgesamt sind die Läsionen nur geringfügig, so daß es schwerfällt, die tiefgreifende Funktionseinschränkung damit zu erklären.

5.2.3 Funktion der Niere im akuten Nierenversagen

5.2.3.1 Glomeruläre Filtrationsrate

Eine funktionelle Analyse der Nieren im ANV war daher notwendig. Die Urin- und Plasmaveränderungen wurden bei der Definition des Krankheitsbildes bereits erwähnt. Darüberhinaus wurden beim Menschen vor allem die Filtration und die renale Durchblutung untersucht. Die Filtration wurde als Inulin- oder Kreatinin-Clearance gemessen. Sie liegt durchschnittlich unter 5 ml/min für beide Nieren; das sind weniger als 5% der Norm (Kerr 1975).

5.2.3.2 Die Durchblutung der Niere

Über die renale Durchblutung im ANV liegen zahlreiche Untersuchungen vor. Die Messungen erfolgten durch drei verschiedene Methoden: 1. Clearance und arteriovenöse Differenz von PAH. 2. Krypton 85 und Xenon 133-washout-Technik. 3. Indika-

torverdünnungstechnik mit Indocyanin Grün. Die Ergebnisse sind zwar unterschiedlich, zeigen aber alle klar, daß die renale Durchblutung im ANV auf Werte unter 50% der Norm abgesunken ist (Sirota 1949; Bull et al. 1950; Munck 1958; Hollenberg et al. 1968, 1970; Reubi und Vorburger 1976). Diese morphologischen und funktionellen Befunde reichen nicht aus, genauere Vorstellungen über die Pathophysiologie dieses Krankheitsbildes zu bekommen. Außerdem sind die Möglichkeiten von Messungen am Menschen mit den angegebenen Untersuchungen erschöpft. Um detailliertere Informationen zu erhalten, muß man auf tierexperimentelle Modelle des ANV ausweichen.

5.2.4 Übereinstimmung der gewählten Modelle mit dem klinischen Krankheitsbild

Die Modelle der vorliegenden Untersuchung wurden unter dem Aspekt der größtmöglichen Ähnlichkeit mit der menschlichen Pathologie ausgewählt. Die Ischämie sollte alle jene Fälle von ANV nachahmen, die infolge von Schockzuständen entstehen. Sublimat (HgCl_2) und Uranylнитratmodell repräsentieren das ANV nach Vergiftungen. Für die Fälle des ANV, die nach Transfusionszwischenfällen oder nach Unfällen mit schweren Muskelschädigungen auftreten, wurde das Methämoglobinmodell gewählt; denn beide Formen sind durch Hämoglobin-, Methämoglobin- oder Myoglobinzyylinder in den Tubuli gekennzeichnet. Vier Modelle wurden deshalb gewählt, um die Ergebnisse an den einzelnen Modellen untereinander vergleichen zu können und so modellspezifische Befunde auszuschließen.

Für alle genannten Noxen sind in der Literatur (siehe Einleitung) folgende Veränderungen angegeben: 1. Anstieg des Serumharnstoffes. 2. Erhöhte NaCl-Konzentration im Urin. 3. Verminderte Urinosmolarität. 4. Verminderte Durchblutung der Nieren. 5. Eingeschränkte Filtrationsrate. Diese Veränderungen stimmen zumindest qualitativ überein mit den Befun-

den beim ANV des Menschen. Es erscheint daher gerechtfertigt, von den experimentellen Befunden am Tiermodell auf die Pathophysiologie beim Menschen zu schließen.

Zur Überprüfung der Frage, ob in den eigenen Modellen überhaupt ein akutes Nierenversagen vorliegt, läßt sich die glomeruläre Filtrationsrate heranziehen. Sie ist in allen Modellen signifikant erniedrigt; es wurde also tatsächlich ein akutes Nierenversagen ausgelöst. Im Gegensatz zum menschlichen Krankheitsbild ist allerdings das Urinvolumen in den Modellen unverändert oder nur geringfügig eingeschränkt. Dies weist darauf hin, daß in der initialen Phase des ANV experimentiert wurde. Über das Urinvolumen in dieser Phase ist bei den klinischen Fällen nichts bekannt, lediglich nach Sublimatvergiftung wurde regelmäßig eine polyurische Phase vor der Oligo-anurie beobachtet (Kerr 1974). Es ist daher möglich, daß auch in anderen Fällen des ANV die initiale Phase durch Normurie oder Polyurie gekennzeichnet ist.

5.2.5 Die drei wesentlichen Pathomechanismen des akuten Nierenversagens

Über die Pathophysiologie des ANV werden hauptsächlich drei Konzepte diskutiert. Im ersten Konzept wird eine tubuläre Obstruktion für die Auslösung des ANV verantwortlich gemacht; im zweiten Konzept ist der auslösende Faktor die unselektive Rückresorption von Filtrat; das dritte Konzept postuliert die Aktivierung des Macula densa-Feedbacks mit Vasokonstriktion der afferenten Arteriolen, verminderter renaler Durchblutung und daraus resultierend eingeschränkter glomerulärer Filtrationsrate als auslösender Mechanismus.

5.2.5.1 Tubuläre Obstruktion

Vor allem durch morphologische Befunde angeregt, wurde der Verschuß der Tubuli durch intratubuläre Zylinder oder durch ein interstitielles Ödem als wesentliche Ursache des ANV an-

gesehen (Kerr et al. 1974; Oliver et al. 1951, Merrill 1959; Meroney et al. 1959). Andererseits wird im Punktionsgewebe ein interstitielles Ödem intravital nicht obligat beobachtet (Schubert 1968). Es erscheint auch fraglich, ob die häufig nur geringe Anzahl der Zylinder die erhebliche Filtratreduktion erklären kann. Die immer wieder beobachteten dilatierten proximalen Tubuli müssen durchaus nicht Folge distaler Blockade sein; sie werden beim menschlichen ANV postmortal häufig angetroffen, ohne daß sich in distaleren Tubulusanteilen Zylinder befinden. Die Dilatation ist der morphologische Ausdruck einer mangelnden Volumenresorption (Bohle 1974).

Sowohl die intratubuläre als auch die extratubuläre Obstruktion würden zum Anstieg des intratubulären Druckes (ITD) führen, solange bis der effektive Filtrationsdruck null wird. Dieser ITD wird "stop flow"-Druck genannt und beträgt in normalen Nieren etwa 35 - 45 mm Hg. Die Filtrationsrate ist bei diesem Druck ebenfalls null. Der entscheidende Meßwert, über den man sich also Klarheit verschaffen muß, ist der ITD. Tanner et al. und Arenshorst et al. fanden nach 60 min Ischämie intratubuläre Drucke von 46 ± 19 mm Hg bzw. 30 ± 7 mm Hg; Uranylнитratvergiftung ließ den ITD auf 28,8 mm Hg ansteigen (Blantz 1974); mit 22 bzw. 17,5 mm Hg nach Methämoglobininjektion wurden auch bei diesem Modell erhöhte Werte gefunden (Ruiz-Guinazu et al. 1968). Reicht das aus, um die beobachteten Filtratreduktionen zu erklären? Die Beantwortung dieser Frage könnte nur unter zwei Bedingungen korrekt sein: 1. Sie bezieht sich nur auf das Nephronfiltrat und 2. sie bezieht sich auf das Nierenfiltrat, wobei dann alle Tubuli homogen in gleicher Weise geschädigt sein müßten. Dies ist aber sicherlich nicht der Fall. Eine Extrapolation vom Nierenfiltrat auf das Nephronfiltrat ist daher auch nicht korrekt. Eine Berechnung etwa aus den Filtrationsdaten von Brenner und Mitarbeitern, wie hoch der intratubuläre Druck

sein müsse, um die gemessene Filtratreduktion zu erklären, stellt somit auch nur ein schwaches Argument dar.

Die hohen Druckwerte sind kein regelmäßig erhobener Befund. Ihnen stehen bei allen Modellen auch erniedrigte oder normal hoch gemessene Drucke entgegen (Daugherty et al. 1974; Eisenbach und Steinhausen 1973; Flanigan und Oken 1965; Flanigan et al. 1973; Flamenbaum et al. 1971; Ruiz-Guinazu 1967; Oken et al. 1966). Die eigenen Versuche ergaben nach 45 min Ischämie und HgCl_2 -Vergiftung unveränderte Werte; Uranyl nitrat erniedrigt den ITD signifikant, während nach 75 min Ischämie und nach Methämoglobininjektion der Druck in den Tubuli auf 21 mm bzw. 20 mm Hg gestiegen ist. Da aber in allen Modellen die glomeruläre Filtrationsrate erniedrigt ist, obwohl der ITD teilweise erhöht, teilweise erniedrigt und teilweise unverändert ist, wird es unwahrscheinlich, daß zu der Filtratreduktion im ANV die Erhöhung des ITD notwendig ist. Der von der Theorie geforderte Zusammenhang: Ohne erhöhten ITD kein Nierenversagen, muß damit abgelehnt werden. Korreliert man den ITD mit der glomerulären Filtrationsrate der jeweiligen Modelle, so ergibt sich keine statistisch gesicherte Korrelation: $r = 0,57$, $2p > 0,1$. Es ist daher unwahrscheinlich, daß die tubuläre Obstruktion ein wesentlicher auslösender Faktor des ANV ist. Dagegen erscheint es sicher, daß infolge von Zellnekrosen und erhöhter glomerulärer Permeabilität für Proteine in späteren Stadien Zylinder entstehen und den Verlauf des ANV beeinflussen.

5.2.5.2 Unselektive Filtratresorption (Leak-Theorie)

Auch das Konzept der unselektiven Filtratrückresorption geht primär von morphologischen Beobachtungen aus. Die Pathologen fanden hin und wieder rupturierte Basalmembranen und einzelne nekrotische und aus dem Zellverband herausgelöste Tubulusepithelzellen beim ANV. Dies führte dann zu der Vorstellung, daß durch diese Löcher in der Tubuluswand das Filtrat in die

Blutbahn zurückfließt. Als treibende Kraft hierzu sollte der kolloidosmotische Druck in den peritubulären Kapillaren dienen; die Verhältnisse sollten also der venösen Seite im Starlingmodell ähnlich sein. Die Folge dieser unselektiven Resorption - im Gegensatz zur normalen selektiven Resorption - ist die Unfähigkeit der Niere, irgendwelche Substanzen in nennenswertem Umfang auszuschcheiden. Mit dem Filtrat würde auch das zu seiner Messung notwendige Inulin oder Polyfructosan in die Blutbahn resorbiert. Alle Messungen der glomerulären Filtrationsrate im ANV ergäben dann zu niedrige Werte.

Drei Befunde stützen diese Theorie: 1. Nach Sublimatvergiftung oder Ischämie der Niere blieben die Nierendurchblutung und die Filtrationsrate unverändert, während die Urinausscheidung auf oligo-anurische Werte abgesunken war (Richards 1929; Bobey et al. 1943; Philipps und Hamilton 1948; Redish et al. 1945). Diese Befunde sind jedoch sehr fragwürdig. Die Durchblutung der Niere wurde aus der PAH- oder Diodrast-Clearance, der Extraktionsrate dieser Stoffe und dem Hämatokrit berechnet. Die Ausscheidung beider Stoffe ist an aktive Transportleistungen gebunden und damit an intakte Zellen. Geschädigte Zellen akkumulieren beide Substanzen. Darüber hinaus hängt die PAH-Sekretionsrate von der glomerulären Filtrationsrate ab (Häberle 1976).

Zuverlässigere Messungen der Durchblutung mit der "wash out"-Methode radioaktiver Gase wie Krypton 88 oder Xenon 133 oder Messungen mit dem Elektromagnet-Flowmeter ergaben durchweg reduzierte Werte, sowohl bei allen experimentellen Modellen als auch beim menschlichen Krankheitsbild (Summers und Jamison 1971; Selkurt 1945; Daugherty et al. 1974; Biber et al. 1968; Hollenberg et al. 1970; Flamenbaum et al. 1972; Ayer et al. 1971; Chedru et al. 1972; Jaenike 1967; Reubi 1973, 1975).

2. Mit zunehmendem Abstand der Punktionsstelle vom Glomerulum nimmt die durch das Konzentrationsverhältnis Inulin in der Tubulusflüssigkeit zu Inulin im Plasma (TF/P Inulin) und durch die Flußrate gemessene glomeruläre Filtrationsrate ab (Bank et al. 1967: Spätproximal 37%, distal 26% des frühproximalen Wertes). Diese Daten wurden durch wahllose Punktion verschiedener Tubuli erhalten und nicht durch mehrfache Punktion desselben Tubulus. Die Ergebnisse könnten daher auch unterschiedlich gut funktionierende Nephronpopulationen widerspiegeln. Dessen ungeachtet könnten andere Autoren keinen Filtratabfall entlang des Tubulus feststellen (Barenberg et al. 1968; Biber et al. 1968; Flamenbaum et al. 1971; Tanner et al. 1973; Daugherty et al. 1974).

3. Substanzen, die normalerweise von der Niere weder resorbiert noch sezerniert werden, wurden in den proximalen Tubulus injiziert und distal oder im Ureter gesammelt und analysiert. Zumeist handelt es sich dabei um Tritium- oder ^{14}C -markiertes Inulin. Diese Recovery-Versuche erbrachten nur 45,5% (Steinhausen et al. 1968), 36,4% (Tanner et al. 1973), 17 - 51% (Eisenbach et al. 1973), 43 - 55% (Blantz 1975) Wiedergewinnung der injizierten Substanz. Die Autoren sehen darin einen starken Beweis für die Leak-Theorie. Dagegen fanden andere Autoren bei Ischämie-, Uranylнитrat- und HgCl_2 -Modellen recoveries zwischen 87% und 106% (Daugherty et al. 1974; Biber et al. 1968; Takabatake et al. 1974). Eigene, noch nicht publizierte Versuche mit ^3H -Inulin an allen Modellen ergaben maximal 12 - 13% Verlust der injizierten Aktivität. Dies reicht in keiner Weise aus, den Umfang der GFR-Erniedrigung zu erklären. Darüber hinaus bleibt die funktionelle Bedeutung dieser Daten unklar. Inulin könnte durchaus am geschädigten Epithel adsorbiert werden oder in offenen Interzellularräumen liegen bleiben. Daß z.B. ein 50%iges Leak von Inulin auch eine 50%ige unselektive Filtratrückresorption bedeutet, kann daher eine Mißinterpretation sein.

Eine Reihe von Befunden läßt sich gegen die Rückdiffusion des Filtrates anführen:

1. So ist die resorptive Halbwertszeit in geschädigten Tubuli immer verlängert (Tanner et al. 1973; Henry et al. 1968; Flanigan und Oken 1965; Oken et al. 1966 und 1970). Das Umgekehrte sollte bei "leak" der Fall sein.
2. Der äußerst rasche Übergang von der anurischen zur polyurischen Phase im ANV findet statt ohne Besserung der geschädigten Tubuluswände (Cuppige und Tate 1967).
3. Durch salzreiche Diät läßt sich die bei Ratten nach HgCl_2 -Injektion oder Glycerolverabreichung gemessene Filtrateinschränkung und die Urinvolumenverminderung verhüten, trotz gleicher morphologischer Veränderungen der Tubuli wie bei HgCl_2 und Standard-Diät (McDonald et al. 1969; DiBona et al. 1971).
4. Infusion hypertoner Manntiol- oder Natriumsulfatlösung nach renaler Ischämie erhöhen Durchblutung, Filtration und Urinfluß nahezu auf Normwerte, desgleichen Infusion von isotonem Plasma (1,25% des Körpergewichts). Der Anstieg erfolgt jedes Mal sehr rasch nach Infusion (Flores et al. 1972; Luke et al. 1970; Daugherty et al. 1975).
5. Die Infusion von 5 mg/min Glucagon 20 Minuten nach totaler renaler Ischämie von 60 - 70 min Dauer erhöht innerhalb weniger Minuten GFR, Durchblutung und Urinvolumen signifikant. Das Urinvolumen übertrifft nach ca. 10 min bereits den Kontrollwert (Levy 1975).

Die aufgeführten Argumente enthalten überwiegend Maßnahmen, die zu einer sehr raschen Funktionsänderung führen. Daher lassen sie sich mit morphologischen Veränderungen als maßgebende Ursachen des ANV nicht vereinbaren. Die Befunde stellen also schwerwiegende Argumente gegen die passive Rückdiffusion von Filtrat dar, aber auch gegen andere morphologische Veränderungen wie Zylinder, interstitielles Ödem oder

intrakapilläre Koagula als wesentliche Pathomechanismen. Vielmehr deuten sie im Verein mit der so oft gemessenen eingeschränkten Durchblutung auf eine funktionelle Ursache hin.

Daher wurde der Macula densa-Feedback als auslösender Mechanismus vorgeschlagen.

5.2.5.3 Aktivierung des tubulo-glomerulären Feedbacks

Die verschiedenen, zum ANV führenden Ereignisse verschlechtern die tubuläre NaCl-Resorption. Das führt zur erhöhten NaCl-Konzentration an der Macula densa (Schnermann, Nagel und Thureau 1966! Mason 1976). Über das Renin-Angiotensin-System löst dies dann eine Vasokonstriktion der afferenten Arteriolen aus, was zu einer Filtratreduktion führt. Das Filtrat wird an die verminderte Resorptionskapazität angepaßt. Dies wurde bereits ausführlich diskutiert. Das akute Nierenversagen wäre somit eigentlich kein "Versagen", sondern ein regulatorischer Vorgang, der den Organismus vor akutem Salz- und Wasserverlust schützt (Thureau und Boylan 1976). Durch die starke Filtrateinschränkung geschieht die Konservierung von Flüssigkeit und aller darin gelöster Substanzen aber unselektiv, so daß Harnstoff und andere Stickstoffverbindungen, Kalium und Säureequivalente nicht genügend ausgeschieden werden und sich im Organismus akkumulieren. Die akute und lebensbedrohliche Veränderung des inneren Milieus durch Salz- und Wasserverlust wird verhindert. Allerdings entsteht dadurch eine sich langsam entwickelnde Veränderung des inneren Milieus, die ebenso gefährlich ist.

In den vorliegenden Mikropunktionsergebnissen konnte gezeigt werden, daß das Feedback-System im geschädigten Nephron funktioniert und daß seine Reaktionsebene verschoben ist. Dadurch wurde ein entscheidender Beweis für diese Theorie

erbracht. Die Theorie wurde außerdem um einen wesentlichen Punkt erweitert; nicht allein die erhöhte NaCl-Konzentration an der Macula densa, sondern vor allem auch die Verschiebung der Reaktionsebene sind entscheidende Pathomechanismen. Alle Noxen, die zum ANV führen, bewirken also auch - möglicherweise über Veränderungen der intrazellulären Ionenaktivitäten - eine gesteigerte vasokonstriktorische Aktivität des juxtaglomerulären Apparates. Es kommt zu langdauernder renaler Vasokonstriktion mit herabgesetzter Durchblutung und eingeschränkter Filtration. Sekundär können sich nun morphologische Veränderungen einstellen, wie z.B. Zylinder und interstitielles Ödem. Sie beeinflussen den weiteren Krankheitsverlauf, sind aber nicht die auslösenden Faktoren.

6

Ausblick

Wesentliche Probleme bleiben noch ungelöst. Vor allem ist hier der Mechanismus der Signalübertragung im juxtaglomerulären Apparat zu nennen. Die Sensitivitätsänderung des Feedback-Systems bei verschiedenen Zuständen hängt sicherlich eng damit zusammen. Entscheidende Fortschritte sind hier zu erwarten: 1. Durch Isolation einzelner voll funktionsfähiger juxtaglomerulärer Apparate, bestehend aus Glomerulum, afferenter Arteriole und Teilen der aufsteigenden Henle'schen Schleife und des distalen Tubulus. 2. Durch die Analyse der intrazellulären Ionenkonzentrationen im juxtaglomerulären Apparat bei verschiedenen Funktionszuständen.

Hinter der großen Streubreite der Daten und hinter den vielfach differierenden Ergebnissen könnten sich verschieden stark geschädigte Nephronpopulationen verbergen. Die experimentelle Erfassung dieser Inhomogenität stellt auch noch ein wesentliches Problem dar. So wurde das Nephronfiltrat häufig kaum oder nur geringfügig erniedrigt gemessen, wäh-

rend das Nierenfiltrat stark erniedrigt war (Tanner et al. 1973; Takabatake 1974; Bank et al. 1967; Flamenbaum et al. 1971; Biber et al. 1968; Blantz 1975). Dieser Widerspruch ließe sich durch quantitative Hansen-Technik klären. Versuche wurden von uns schon ausgeführt. Sie ergaben, daß der notwendige Markierungsstoff ^{14}C -Ferrocyanid in geschädigten Nephronen nicht in nennenswertem Umfang aus den Tubuli in den Kreislauf gelangt, also verwendet werden kann.

Ein weiteres Problem liegt in der funktionellen Bedeutung der unvollständigen Recovery proximal injizierter Substanzen. Drei Versuchsprotokolle bieten sich zur Klärung an:

1. Etwa 5 min dauernde proximale Injektion von ^3H -Inulin ohne distale Recovery - ca. 2 min Wartezeit -, erneute Perfusion von ^3H -Inulin, dieses Mal mit distaler Recovery. Wird ^3H -Inulin lediglich adsorbiert und leckt nicht, sollte die zweite Perfusion höhere Recoveries erbringen.
2. Nierengewebescheibchen oder Rindenhomogenat werden mit ^3H -Inulin inkubiert und anschließend mit Inulin-freier Lösung gespült. Verbleibt bei geschädigten Nieren weit- aus höhere Restaktivität in der gespülten Probe, spricht dies gegen Leak und für Adsorption.
3. Saubere Injektion von ^3H -Inulin in eine Niere und vollständige Sammlung des Harns der anderen Niere. Bei Leak sollte im kontralateralen Urin eine gewisse Menge von ^3H -Inulin gefunden werden.

Ein Feedback-Mechanismus, der in geschädigten Nephronen funktioniert, besagt nicht zwingend, daß er für die Filtrateinschränkung der Niere verantwortlich ist. Zur weiteren Beweisführung sind "Präventiv-Versuche" notwendig. Das Prinzip ist einfach: Erst den Feedback ausschalten, dann akutes Nierenversagen induzieren. Erwartet werden nach Schädigung gleichbleibende Durchblutung und Filtration bei extrem hohem Urin-

volumen pro Zeit. Da kein "Alloxan" für den JGA existiert, müßten andere Kunstgriffe zum "Ausschalten" versucht werden. DOCA und salzreiche Diät, Furosemid-Infusion, einseitige Goldblatt-Niere und Experiment an der anderen Niere sind Maßnahmen, die Renin im JGA herabsetzen und den Feedback zumindest weniger sensibel machen. Auf Einzelnephron-ebene bieten sich Furosemid-Perfusion der Schleife und Öl- oder Ionenaustauscherfüllung der gesamten Schleife als "Ausschalter" an.

Letztes Ziel, zunächst des Experiments, aber wird es sein, einen Weg zu finden, den Feedback-Mechanismus gezielt und reversibel ausschalten zu können. Die Ausscheidungsfunktion wäre so wieder gewährleistet. Das sicherlich hohe Urinvolumen ließe sich durch Volumen- und Elektrolytzufuhr kompensieren. Durch die entsprechend erhöhte Durchblutung würde der Erholungsprozeß der Niere wesentlich beschleunigt. Das ANV würde kaum noch einen fatalen Ausgang nehmen.

7 Literaturangaben

- Arendshorst, W.J., W.F. Finn und C.W. Gottschalk:
Pathogenesis of acute renal insufficiency after temporary
renal ischemia in the rat.
Sixth Annual Meeting, Amer.Soc.Nephrol., S. 4 (1973)
- Ayer, G., A. Grandchamp, T. Wylei und B. Truninger:
Intrarenal hemodynamics in glycerol induced myohemoglobinuric
acute renal failure in the rat.
Circ.Res. 29, 128-135 (1971)
- Bailie, M.D., F.C. Rector und D.W. Seldin:
Angiotensin II in arterial and venous plasma and renal lymph
in the dog.
J.Clin.Invest. 50, 119 (1971)
- Baltzer, G., und A. Bohle:
Über den Wasserhaushalt der Niere bei akutem Nierenversagen.
Frankfurt, 2. Path. 73, 463 (1964)
- Bank, N., B.F. Mutz und H.S. Aynedyian:
The role of "leakage" of tubular fluid in anuria due to mer-
cury poisoning.
J.Clin.Invest. 46, 695-704 (1967)
- Barajas, L., und J. Muller:
Innervation of juxtaglomerular apparatus and surrounding
tubules - quantitative analysis by serial section electron
microscopy.
J.Ultra.Res. 43, 107 (1973)
- Barajas, L., und H. Latta:
A three-dimensional study of the juxtaglomerular apparatus
in the rat.
Lab.Invest. 12, 257-269 (1963)
- Barenberg, R.L., S. Solomon, S. Papper und R. Anderson:
Clearance and micropuncture study of renal function in mercuric
chloride treated rats.
J.Lab.Clin.Med. 72, 473-484 (1968)
- Bartoli, E., und L.E. Earley:
Measurements of nephron filtration rate in the rat with and
without occlusion of the proximal tubule.
Kidney Int. 3, 372 (1973)
- Bencosme, S.A. R.S. Stone, H. Latta und S.E. Madden:
Acute tubular and glomerular lesions in rat kidneys after
uranium injury.
Arch.Pathol. 69, 122-128 (1960)

- Biber, T.U.C., M. Mylle, A.D. Baines, C.W. Gottschalk, J.R. Oliver und M.C. MacDowell:
A study by micropuncture and microdissection of acute renal damage in rats.
Amer.J.Med. 44, 664-705 (1968)
- Blantz, R.C., H.H. Israelit, F.C. Rector und D.W. Seldin:
Relation of distal tubular delivery and glomerular hydrostatic pressure.
Kidney Int. 2, 22-32 (1972)
- Blantz, R.C.:
The mechanism of acute renal failure after uranyl nitrate.
J.Clin.Invest. 55, 621-635 (1975)
- Bobey, M.E., L.P. Longley, R. Diekes, J.W. Price und J.M. Hayman:
The effect of uranium poisoning on plasma and renal plasma flow in the dog.
Amer.J.Physiol. 139, 145-160 (1943)
- Bohle, A., C. Herfahrt und H.-J. Krecke:
Beitrag zur Morphologie der Niere beim akuten Nierenversagen.
Klin. Wochschr. 38, 152-164 (1960)
- Bohle, A., und K. Thureau:
Funktion und Morphologie der Niere im akuten Nierenversagen.
Verhandlung der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin, 80. Bd., S. 565-582 (1974)
- Bohle, A., J. Jahnecke und A. Rauscher:
Vergleichende histometrische Untersuchungen an bioptisch und autoptisch gewonnenem Nierengewebe mit normaler Funktion und beim akuten Nierenversagen.
Klin.Wochschr. 42, 1 (1964)
- Brenner, B.M., W.M. Dem und C.R. Robertson:
Determinants of glomerular filtration rate.
Ann.Rev.Physiol. 38, 9-20 (1976)
- Brenner, B.M., J.L. Troy und T.M. Daugherty:
The dynamics of glomerular ultrafiltration in the rat.
J.Clin.Invest. 50, 1776 (1971)
- Brun, C.:
The renal lesions in acute tubulo-interstitial nephropathy (alias:"acute tubular necrosis").
In: Acute Renal Failure, S. 46 (Hrsg. C.T. Flynn), Med. and Techn. Publishing Co., Lancaster, England (1974)
- Buchborn, E., und H. Edel:
Akutes Nierenversagen.
In: Handbuch Innere Medizin, Bd. 8/2, S. 942
Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1968)

- Bucher, O., und B. Riedel:
Der juxtaglomeruläre Apparat der Niere.
Hippokrates 22, 857-865 (1965)
- Bull, G.M., A.M. Joeke und K.G. Lowe:
Renal function studies in acute tubular necrosis.
Clin.Sci. 93, 79 (1950)
- Burg, M., und N. Green:
Function of the thick ascending limb of Henle's loop.
Amer.J.Physiol. 224, 659-668 (1973)
- Burg, M.L., J. Stoner, J. Cardinal und D.W. Seldin:
Furosemide effect on isolated perfused tubules.
Amer.J.Physiol. 225, 119 (1973)
- Burke, T.J., L.G. Navar, J.R. Clapp und R.R. Robinson:
Response of single nephron glomerular filtration rate to
distal nephron microperfusion.
Kidney Int. 6, 230 (1974)
- Burwell, R.G.:
Changes in the proximal tubule of the rabbit kidney after
temporary complete ischemia.
J.Path.Bact. 70, 387-399 (1955)
- Chedru, M.F., R. Baethke und D.E. Oken:
Renal cortical blood flow and glomerular filtration in myo-
hemoglobinuric acute renal failure.
Kidney Int. 1, 232-239 (1972)
- Cortney, M.A., W. Nagel und K. Thureau:
A micropuncture study of the relationship between flow rate
through the loop of Henle and sodium concentration in the
early distal tubule.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 287, 286 (1966)
- Cox, J.W., R.W. Boehler, H. Sharma, T. O'Dorisio, R.W. Osgood,
J.H. Stein und T.F. Ferris:
Studies of the mechanism of oliguria in a model of unilateral
acute renal failure.
J.Clin.Invest. 53, 1546-1558 (1974)
- Cuppige, F.E., und A. Tate:
Repair of the nephron following injury with mercuric chloride.
Amer.J.Path. 51, 405-429 (1967)
- Dahlheim, H., und H. Schweisfurth:
Does the kidney contain its own angiotensin I converting
enzyme?
Pflügers Arch.ges.Physiol. 359 (suppl. R 250) (1975)

Dalgaard, O.Z.:

An electron microscopic study on glomeruli in renal biopsies taken from human shock kidney.
Lab.Invest. 9, 364-366 (1960)

Daugherty, T.M., I.F. Ueki, P.F. Mercer und B.M. Brenner:

Dynamics in glomerular ultrafiltration in the rat.
V. Response to ischemic injury.
J.Clin.Invest. 53, 105-116 (1974)

Daugherty, T.M., und B.M. Brenner:

Reversible hemodynamic defect in glomerular filtration rate after ischemic injury.
Amer.J.Physiol. 228, 1436-1439 (1975)

Davis, J.M., J. Schnermann und M. Horster:

Micropuncture method for the determination of nephron filtration rate. A recollection study.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 333, 271 (1972)

Dem, W.M., J.I. Troy, C.R. Robertson und B.M. Brenner:

Dynamics of glomerular ultrafiltration in the rat. IV. Determination of the ultrafiltration coefficient.
J.Clin.Invest. 52, 1500-1508 (1973)

Dem, W.M., C.R. Robertson und B.M. Brenner:

Transcapillary fluid exchange in the renal cortex.
Circ.Res. 33, 1-8 (1973)

Dev, B., C. Drescher und J. Schnermann:

Resetting of tubulo-glomerular feedback sensitivity by dietary salt intake.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 346, 263-277 (1974)

DiBona, G.F., F.D. McDonald, W. Flamenbaum, G.J. Dammin und D.E. Oken:

Maintenance of renal function in salt loaded rats despite severe tubular necrosis induced by $HgCl_2$.
Nephron 8, 205-220 (1971)

Eisenbach, G.M., und M. Steinhausen:

Micropuncture studies after temporary ischemia of rat kidneys.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 343, 11-25 (1973)

Eisenbach, G.M., B. Kitzlinger und M. Steinhausen:

Renal blood flow after temporary ischemia of rat kidneys; renal venous outflow and clearance techniques.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 347, 223-234 (1974)

- Eisner, G.M., L.M. Slotkoff und L.S. Lilienfield:
Distribution volumes in the dog kidney during anuria produced by uranium nitrate.
Amer.J.Physiol. 214, 929-934 (1968)
- Endes, P., und J. Simarszky:
Die Veränderungen der juxtaglomerulären granulierten Zellen in der menschlichen Schockniere.
Virchows Arch. (Pathol.Anat.) 336, 33 (1962)
- Faith, G.C., und B.F. Trump:
An electron microscopic study of the processes of cellular death and necrosis in vitro of the proximal convoluted tubule of the rat kidney.
Amer.J.Path. 46, 4a (1965)
- Finn, W.F., W.J. Arendshorst und C.W. Gottschalk:
Pathogenesis of acute renal failure.
Circ.Res. 36, 675-681 (1975)
- Flamenbaum, W., F.D. McDonald, G.F. DiBona und D.E. Oken:
Micropuncture studies of renal tubular factors in low dose mercury poisoning.
Nephron 8, 221-234 (1971)
- Flamenbaum, W., T.A. McNeil, T.A. Kotchen und A.J. Saladino:
Experimental acute renal failure induced by uranyl nitrate in the dog.
Circ.Res. 31, 682-698 (1972)
- Flamenbaum, W., T.A. Katchen, R. Ngale und T.A. McNeil:
Effect of potassium on the renin-angiotensin system and HgCl_2 induced acute renal failure.
Amer.J.Physiol. 224, 305-311 (1973)
- Flamenbaum, W., R. Hamburger und J. Kaufmann:
Distal tubule $[\text{Na}^+]$ and juxtamedullary renin activity in uranyl nitrate induced acute renal failure in the rat. An evaluation of the role of tubuloglomerular feedback.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 364, 209-216 (1976)
- Flanigan, W.J., R.N. Khuri und D.E. Oken:
Micropuncture study of experimental tubular necrosis.
J.Clin.Invest. 42, 932 (1965)
- Flanigan, W.J., und D.E. Oken:
Renal micropuncture study of the development of anuria in the rat with mercury induced acute renal failure.
J.Clin.Invest. 44, 449-457 (1965)

- Flores, J.E., D.R. DiBona, C.H. Beck und A. Leaf:
The role of cell swelling in ischemic renal damage and the protective effect of hypertonic solute.
J.Clin.Invest. 51, 118-126 (1972)
- Flores, J.E., N.S. Frega, D.R. DiBona, B.A. Guertler und A. Leaf:
The role of cell swelling in ischemic renal injury.
In: Proc. Conference on Acute Renal Failure (Hrsg. E.A. Freedmann und H.E. Eliahon), Washington DHEW Nr. 74-608, S. 19-28 (1974)
- Friedmann, A., F. Johnson und K. Friedmann:
The pattern of recovery of renal function following renal artery occlusion in the dog.
Circ.Res. 2, 231-235 (1954)
- Ganote, C.E., K.A. Reiner und R.B. Jennings:
Acute mercuric chloride nephrotoxicity.
Lab.Invest. 31, 633-647 (1974)
- Garella, S., A.H. Tzamalankas und J.A. Chazan:
Effect of isotonic volume expansion on extracellular bicarbonate stores in normal dogs.
Amer.J.Physiol. 225, 628-636 (1973)
- Gertz, K.H., J.A. Mangas, G. Braun und H.D. Pagel:
Pressure in glomerular capillaries of the rat kidney and its relation to cortical blood pressure.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 288, 369 (1966)
- Goldberg, M.:
Studies on the acute renal effect of hemolyzed red blood cells in dogs including estimations of renal blood flow with krypton 85.
J.Clin.Invest. 41, 2112 (1962)
- Goormaghtigh, N.:
Les segments neuro-myo-artériels juxtaglomérulaire du réin.
Arch.Biol. (Liège) 43, 575-591 (1932)
- Goormaghtigh, N.:
L'appareil neuro-myo-artériel juxta-glomérulaire du réin; ses réactions en pathologie et ses rapports avec le tube urinifère.
C.r.Séanc.Soc.Biol. 124, 293 (1973)
- Goormaghtigh, N.:
Histological changes in the ischemic kidney with special reference to the juxtaglomerular apparatus.
Amer.J.Path. 16, 409 (1940)

- Goormaghtigh, N.:
Facts in favour of an endocrine function of the renal arterioles.
J.Path.Bact. 57, 392 (1945)
- Goormaghtigh, N.:
The renal arteriolar changes in the anuric crush syndrome.
Amer.J.Pathol. 23, 513 (1947)
- Gottschalk, J., R.W. Osgood, J.H. Stein und T.F. Ferris:
Mechanism of the oliguria in model nephrotoxic acute renal failure (abstract).
J.Clin.Invest. 53, 29 (1974)
- Gottschalk, C.W., und M. Mylle:
Micropuncture study of pressures in proximal and distal tubules and peritubular capillaries of rat kidney during osmotic diuresis.
Amer.J.Physiol. 187, 323-328 (1957)
- Gross, F., G. Schaechtlin, H. Brummer und G. Peters:
The role of the renin-angiotensin system in blood pressure regulation and kidney function.
Canad.Med.Ass.J. 90, 258 (1964)
- Guyton, A.C., J.B. Longstone und G. Navar:
Theory of renal autoregulation by feedback of the juxtaglomerular apparatus.
Circ.Res. 15, Suppl. 1, 187-196 (1964)
- Hamburger, R.J., N.L. Lawson und J.H. Schwartz:
Response to parathyroid hormone in defined segments of proximal tubule.
Amer.J.Physiol. 230, 286-290 (1976)
- Hartroft, Ph.M.:
Juxtaglomerular cells.
Circ.Res. 12, 525-534 (1963)
- Harvey, St.C.:
Heavy metals.
In: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 4th Edition, S. 974-977 (Hrsg. L.S. Goodman und A. Gilman), The Macmillan Company, London (1971)
- Hatt, P.Y.:
The juxtaglomerular apparatus.
In: Ultrastructure of the Kidney, S. 101-141 (Hrsg. A.J. Dalton und F. Hagumau), Academic Press, New York-London (1967)

- Held, E., G.E. Schubert, P. Weber und J. Zaskowski:
Individueller Verlauf des experimentellen akuten Nierenversagens: Morphologie, Funktion, Plasmareninaktivität.
Res.exp.Med. 164, 203-221 (1974)
- Henry, L.N., C.E. Lane und M. Kashgarian:
Micropuncture studies of the pathogenesis of acute renal failure in the rat.
Lab.Invest. 19, 309-314 (1968)
- Hierholzer, K., R. Müller-Suur, H.V. Gutsche, M. Butz und I. Lichtenstein:
Filtration in surface glomeruli as regulated by flow rate through the loop of Henle.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 352, 315-337 (1974)
- Hobbs, J.B., S. Chusilp, P. Kincaid-Smith und M.A. McIver:
The mechanism of glycerol-induced acute renal failure.
J.Lab.Clin.Med. 88, 44-54 (1976)
- Hollenberg, N.K., M. Epstein, S.M. Rosen, R.R. Basch, D.E. Oken und J.P. Merrill:
Acute oliguric renal failure in man: Evidence for preferential renal cortical ischemia.
Medicine (Baltimore) 47, 455-474 (1968)
- Hollenberg, N.K., D.F. Adams, D.E. Oken, H.L. Abrams und J.P. Merrill:
Acute renal failure due to nephrotoxins: Renal hemodynamic and angiographic studies in man.
N.Engl.J.Med. 282, 1329-1334 (1970)
- Horky, K., J.M. Rojo-Ortega, J. Rodriguez, R. Boucher und J. Genest:
Renin, renin substrate and angiotensin I-converting enzyme in the lymph of rats.
Amer.J.Physiol. 220, 307-311 (1971)
- Israelit, A.H., F.C. Rector und D.W. Seldin:
The influence of perfusate composition and perfusion rate on glomerular capillary hydrostatic pressure.
Abstracts, 6th Ann.Meeting Amer.Soc.Nephrol. Washington, 1973
- Jaenicke, J.R.:
The renal lesion associated with hemoglobinuria: a study of the pathogenesis of the excretory effect in the rat.
J.Clin.Invest. 46, 378 (1967)
- Jaenicke, J.R.:
Micropuncture study of methemoglobin-induced acute renal failure in the rat.
J.Lab.Clin.Med. 73, 459-484 (1969)

- Jahnecke, J., A. Bohle und C. Brun:
Über vergleichende Untersuchungen an Nierenpunktionscyllindern
bei normaler Nierenfunktion und bei akutem Nierenversagen.
Klin.Wochschr. 41, 371 (1963)
- Kerr, D.N.S., und R.W. Elliot:
Pathophysiology of acute renal failure.
In: Acute Renal Failure (Hrsg. C.T. Flynn), S. 9-36, Med. and
Techn. Publishing Co., Lancaster, England
- Knox, F.G., C. Ott, J.-L. Cuche, J. Gosser und J. Haas:
Autoregulation of single filtration rate in the presence and
the absence of flow to the macula densa.
Circ.Res. 36, 836-842 (1974)
- Kurts, T.W., R.M. Maletz und Ch.H. Ilsu:
Renal cortical blood flow in glycerol induced acute renal
failure in the rat.
Circ.Res. 38, 30-35 (1976)
- Lameire, N., S. Ringair und J. Leusen:
Effect of variation in dietary NaCl intake on total and
fractional renal blood flow in the normal and mercury-in-
toxicated rat.
Circ.Res. 39, 506 (1976)
- Landwehr, D.M., J. Schnermann, R.M. Klose und G. Giebisch:
Effect of reduction in filtration rate on renal tubular sodium
and water reabsorption.
Amer.J.Physiol. 215, 687-695 (1968)
- Leaf, A.:
Cell swelling: A factor in ischemic tissue injury.
Circulation 48, 455-458 (1973)
- Levy, M.:
The effect of glucogen on glomerular filtration rate in dogs
during reduction of renal blood flow.
Canad.J.Physiol.Pharmacol. 53, 660-668 (1975)
- Linderholm, H.:
Active transport of ions through frog skin with special re-
ference to the action of certain diuretics. A study of rélat-
ion between electrical properties, the flux of labelled ions
and respiration.
Acta Physiol.Scand. 27, Suppl. 97 (1971)
- Luke, R.G., J.D. Briggs, M.E.M. Allison und A.C. Kennedy:
Factors determining response to mannitol in acute renal failure.
Amer.J.Med.Sci. 259, 168-174 (1970)
- Maddox, D.A., J. Tray und B.M. Brenner:
Autoregulation of filtration rate in the absence of macula
densa glomerulus feedback.
Amer.J.Physiol. 227, 123-131 (1974)

- Marsh, D., und C. Frasier:
Reliability of inulin for determining volume flow in
rat cortical tubules.
Amer.J.Physiol. 209, 283-286 (1965)
- McDonald, F.D., G. Thiel, D.R. Wilson, G.F. DiBona und
D.E. Oken:
The prevention of acute renal failure in the rat by long-
term saline loading: A possible role of the renin-angiotensin
axis.
Proc.Soc.Exptl.Biol.Med. 131, 610-614 (1969)
- McManus, J.F.A.:
Further observations on the glomerular root of the vertebrate
kidney.
Quart.J.Micr.Sci. 88, 39 (1947)
- Montoreano, R., und A. Ruiz-Guinazu:
Renin contents of the kidneys during the course of methemo-
globin-induced acute renal failure.
Medicina XXXII No. 3, 209-213 (1971)
- Morgan, T., und R.W. Berliner:
A study by continuous microperfusion of water and electrolyte
movements in the loop of Henle and distal tubule of the rat.
Nephron 6, 388-405 (1969)
- Morgan, T.:
A microperfusion study of influence of macula densa on glo-
merular filtration rate.
Amer.J.Physiol. 220, 186 (1971)
- Morgan, T., und J.M. Davis:
Renin secretion at the individual nephron level.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 359, 23-32 (1975)
- Morris, C.R., E.A. Alexander, F.J. Bruns und N.G. Levinsky:
Restoration and maintenance of glomerular filtration by
mannitol during hypoperfusion of the kidney.
J.Clin.Invest. 51, 1555-1564 (1972)
- Müller-Suur, R., H.V. Gutsche und V. Hegel:
Triggering factors of the tubulo-glomerular feedback.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 343, Suppl. R 45 (1973)
- Muller, J., und L. Barajas:
Electron-microscopic and histochemical evidence for a
tubular innervation in renal cortex of monkey.
J.Ultra.Res. 41, 533 (1972)
- Munck, O.:
Renal circulation in acute renal failure.
Blackwell Scientific Publication, Oxford 1958

- Navar, L.G., and P.G. Baer:
Renal autoregulatory and glomerular filtration responses
to graduated ureteral obstruction.
Nephron 7, 301-316 (1970)
- Navar, L.G., T.J. Burke, R.R. Robinsin und J.R. Clapp:
Distal tubular feedback in the autoregulation of single
nephron glomerular filtration rate.
J.Clin.Invest. 53, 516 (1974)
- Oken, D.E., G.F. DiBona und F.D. McDonald:
Micropuncture study of the recovery phase of myohemoglo-
binuric acute renal failure in the rat.
J.Clin.Invest. 49, 730-737 (1970)
- Oliver, J., M. McDowell und A. Tracy:
The pathogenesis of acute renal failure associated with
traumatic and toxic injury. Renal ischemia, nephrotoxic
damage and the ischemic episode.
J.Clin.Invest. 30, 1307-1351 (1951)
- Ott, C.E., G.R. Marchand, J.A. Diaz-Busco und F.G. Knox:
Determinants of glomerular filtration rate in the dog.
Amer.J.Physiol. 231, 235-239 (1975)
- Phillips, R.A., und P.B. Hamilton:
Effects of 20, 60 and 120 minutes of renal ischemia on glo-
merular and tubular function.
Amer.J.Physiol. 152, 523-530 (1948)
- Redish, J., J.R. West, B.W. Whitehead und H. Chasis:
Abnormal renal tubular back-diffusion following anuria.
J.Clin.Invest. 26, 1043-1045 (1945)
- Reubi, F.C., C. Vorburger, G. Pfeiffer und S. Golder:
Comparison of renal blood flow and transit times measured
by means of ^{99m}Tc-labelled erythrocytes and Indocyanin Green
in humans with normal and diseased kidneys.
Clin.Sci.Molecular Med. 51, 151-159 (1976)
- Reubi, F.C., und C. Vorburger:
Renal hemodynamics in acute renal failure after shock in
man.
Kidney Intern. 10, Suppl. No. 6, S-137 (1976)
- Richards, A.N.:
Direct observations of change in function of the renal tubule
caused by certain poisons.
Trans.Amer.Assoc.Phys. 44, 64-74 (1929)

- Rojo-Ortega, J.M., P.-Y. Hatt und J. Genest:
The juxtaglomerular apparatus in mercury intoxication in rats.
Lab.Invest. 30, 696-703 (1974)
- Rouiller, C., und L. Orei:
The structure of the juxtaglomerular complex.
In: The Kidney 4, 1-80 (Hrsg. C. Rouiller und A. Muller),
New York, London: Academic Press (1971)
- Schloss, G.:
Der Regulationsapparat am Gefäßpol des Nierenkörperchens
in der normalen menschlichen Niere.
Acta Anatomica (Basel) 1, 365 (1946)
- Schnermann, J., W. Nagel und K. Thureau:
Die frühdistale Natriumkonzentration in Rattennieren nach
renaler Ischämie und hämorrhagischer Hypotension.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 287, 246-310 (1966)
- Schnermann, J.:
Microperfusion study of single short loops of Henle in rat
kidney.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 300, 255 (1968)
- Schnermann, J., F.S. Wright, J.M. Davis, W.v. Stackelberg und
G. Grill:
Regulation of superficial nephron filtration rate by tubulo-
glomerular feedback.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 318, 147-175 (1970)
- Schnermann, J., J.M. Davis, P. Wunderlich, D.Z. Levine und
M. Horster:
Technical problems in the micropuncture determination of
nephron filtration rate and their functional implications.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 329, 307-320 (1971)
- Schnermann, J., A.E.G. Persson und B. Ågerup:
Tubulo-glomerular feedback.
J.Clin.Invest. 52, 862-869 (1973)
- Schnermann, J., and N. Stowe:
The role of the renin-angiotensin and adrenergic systems in
the mediation of tubulo-glomerular feedback.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 347, Suppl. 266 (1974)
- Schnermann, J.:
Regulation of single nephron filtration rate by feedback -
facts and theories.
Clin.Nephrol. 3, No. 3, 75-81 (1975)

- Schnermann, J., M. Hermle, E. Schmidmeier und H. Dahlheim:
Impaired potency for feedback regulation of glomerular
filtration rate in DOCA escaped rats.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 358, 325-338 (1975)
- Schubert, G.E.:
Die pathologische Anatomie des akuten Nierenversagens.
In: Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und pathologischen
Anatomie, S. 1 - 112, Springer, Berlin-Heidelberg-New York
(1968)
- Schwartz, J.H., und W. Flamenbaum:
Uranyl nitrate and HgCl₂-induced alterations in ion transport.
Kidney Intern. 10, Suppl. No. 6, S. 123 (1976)
- Siegel, F.L., und R.L. Bulger:
Scanning and transmission electron microscopy of mercuric
chloride-induced acute tubular necrosis in rat kidney.
Virchows Arch. B Cell Pathol. 18, 243-262 (1975)
- Stein, J.H., J. Gottschalk, R.W. Osgood und Th.F. Ferris:
Pathophysiology of a nephrotoxic model of acute renal
failure.
Kidney Intern. 8, 27-41 (1975)
- Steinhausen, M., G.-M. Eisenbach und V. Helmstädter:
Concentration of lissamin green in proximal tubules of anti-
diuretic and mercury poisoned rats and the permeability of
these tubules.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 311, 1-15 (1968)
- Suki, W., F.C. Rector und D.W. Seldin:
The site of action of furosemide and other sulfonamide diu-
retics in the dog.
J.Clin.Invest. 44, 1458 (1965)
- Suki, W., Ag. Gurthrie, M. Martinez-Maldonado und G. Eknoyan:
Effects of ureteral pressure elevation on renal hemodynamics
and urine concentration.
Amer.J.Physiol. 220, 38-43 (1971)
- Summers, W.W., und R.L. Jamison:
The no reflow phenomenon in renal ischemia.
Lab.Invest. 25, 635-643 (1971)
- Suzuki, T., und F.K. Mastofi:
Electron microscopic studies of acute tubular necrosis: early
changes in the glomeruli of rat kidney after subcutaneous
injection of glycerin.
Lab.Invest. 23, 8-14 (1970)

- Tanner, G.A., K.L. Sloan und S. Sophason:
Effects of renal artery occlusion on kidney function in the rat.
Kidney Intern. 4, 377-389 (1973)
- Thiel, G., F.D. McDonald und D.E. Oken:
Micropuncture studies of the basis for protection of renin depleted rats from glycerol-induced acute renal failure.
Nephron 7, 67-79 (1970)
- Thurau, K., und J. Schnermann:
Die Natriumkonzentration an den Macula densa-Zellen als regulierender Faktor für das Glomerulumfiltrat. (Mikropunktionsversuche).
Klin.Wochschr. 43, 410-413 (1965)
- Thurau, K., J. Schnermann, W. Nagel, M. Horster und M. Wahl:
Composition of tubular fluid in the macula densa segment as a factor regulating the function of the juxtaglomerular apparatus.
Circ.Res. 20/21, Suppl. 2, 79-89 (1967)
- Thurau, K., H. Dahlheim, A. Grüner, J. Mason und P. Granger:
Activation of renin in single juxtaglomerular apparatuses by sodium chloride in the tubular fluid at the macula densa.
Circ.Res. 30/31, Suppl. 2, 182-186 (1972)
- Thurau, K., und J.W. Boylan:
Acute renal success. The unexpected logic of oliguria in acute renal failure.
Amer.J.Med. 63 (3), 308 (1976)
- Thurau, K., Ch. Vogt und H. Dahlheim:
Renin activity in the juxtaglomerular apparatus of the rat kidney during post-ischemic acute renal failure.
Kidney Intern. 10, Suppl. 6, S. 177-182 (1976)
- Thurau, K.:
Modification of angiotensin-mediated tubulo-glomerular feedback by extracellular volume.
Kidney Intern. 8, 202-207 (1975)
- Venkatchalman, M.D., H. Rennke und D. Sandstrom:
Preglomerular vasoconstriction in acute renal failure.
Clin.Res. 22, 548 (1974)
- Vogt, Ch., N. Stowe, H. Dahlheim, W. Wober und K. Thurau:
Mechanisms determining GFR after renal ischemia.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 343, R. 42 (1973)

- Vogt, Ch., K. Thureau, N. Stowe und H. Dahlheim:
Juxtaglomerular apparatus renin activity and GFR following
ischemia.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 339, R 48 (1973)
- Wilson, D.R., G. Thiel, M.L. Arce und D.E. Oken:
Glycerol induced hemoglobinuric acute renal failure in the
rat: III Micropuncture study of the effects of mannitol and
isotonic saline on individual nephron function.
Nephron 4, 337-355 (1967)
- Wirz, H.:
Druckmessung in Kapillaren und Tubuli der Niere durch Mikro-
punktion.
Helv.physiol.pharmacol.Acta 13, 42-49 (1955)
- Wright, F.S., und J. Schnermann:
Interference with feedback control of glomerular filtration
rate by furosemide, triflocin and cyanide.
J.Clin.Invest. 53, 1695-1708 (1974)

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof.Dr. Klaus Thureau. Er führte mich an das Problem der vorliegenden Arbeit heran, stellte großzügig alle Mittel zur Verfügung, die zu dessen Lösung notwendig waren und er gab mir zahlreiche Denkanstöße mit auf den Weg.

Mein freundschaftlicher Dank gilt Dr. June Mason und Dr. Toshikazu Takabatake. Ohne ihr hervorragendes experimentelles Können und ohne unsere gute Zusammenarbeit wären wohl manche Probleme der Arbeit nicht zu lösen gewesen.

Für die technische Assistenz sei Fräulein Siegrid Paetz herzlich gedankt. Die Schreibarbeiten erledigte Fräulein Ch. Jenke mit erfahrener und aufmerksamem Sachverstand und mit dankenswerter Geduld.

Lebenslauf

Am 23. Mai 1949 wurde ich als zweiter Sohn der Eheleute Hans-Joachim und Annamaria Olbricht in Großlehna bei Leipzig geboren. Dort verbrachte ich meine Kindheit und besuchte die ersten drei Klassen der Volksschule. 1958 flüchtete unsere Familie in die Bundesrepublik und wir ließen uns in Zweibrücken nieder. Hier besuchte ich das humanistische Herzog-Wolfgang-Gymnasium, an dem ich im Sommer 1968 die Reifeprüfung ablegte. Im Herbst 1968 nahm ich an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn das Studium der Medizin auf. Nach fünf Semestern absolvierte ich das Physikum. Nach dem ersten klinischen Semester erfolgte Wechsel zur Ludwig-Maximilians-Universität in München. Hier beendete ich das Studium im Juni 1974 mit dem medizinischen Staatsexamen.

Ab November 1973 war ich als Doktorand bei Professor Thureau im Physiologischen Institut der Universität tätig. Seit dem Examen arbeite ich dort als wissenschaftlicher Assistent.

